

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFLUNOV suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)* de la souche :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-souche analogue (NIBRG-14) 7,5 microgrammes** par dose de 0,5 ml

* cultivé sur œufs

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 contenant :

squalène	9,75 milligrammes pour 0,5 ml
polysorbate 80	1,175 milligrammes pour 0,5 ml
trioléate de sorbitan	1,175 milligrammes pour 0,5 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.
Liquide blanc laiteux.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Immunisation active contre le sous-type H5N1 du virus A de la grippe.

Cette indication est basée sur les données d'immunogénicité chez des sujets sains âgés de 18 ans et plus, après l'administration de deux doses de vaccin contenant A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-souche analogue (voir rubrique 5.1).

AFLUNOV doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et méthode d'administration

Posologie :

Adultes et personnes âgées (âgés de 18 ans et plus).

Une dose de 0,5 ml à une date déterminée.

Une deuxième dose de 0,5 ml doit être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines.

AFLUNOV a été évalué chez les adultes sains (âgés de 18 à 60 ans) et les personnes âgées saines (âgées de plus de 60 ans) suivant un schéma de primo-vaccination aux jours 1 et 22, et une vaccination de rappel (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Les données chez les personnes âgées de plus de 70 ans sont limitées (voir rubrique 5.1).

En cas de pandémie de grippe due au virus A/H5N1 officiellement déclarée, les personnes préalablement vaccinées avec une ou deux doses d'AFLUNOV contenant une souche appartenant à un des clades du sous-type grippal impliqué dans la pandémie peuvent recevoir une dose unique d'AFLUNOV au lieu des deux doses nécessaires chez les sujets préalablement non vaccinés (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique :

Les données chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans sont limitées (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

L'immunisation doit être réalisée par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde.

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions anaphylactiques (c'est à dire mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des composants ou aux résidus à l'état de traces (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB)) de ce vaccin.

Toutefois, dans une situation de pandémie due à la souche contenue dans ce vaccin, il peut être approprié de donner le vaccin aux sujets ayant des antécédents d'anaphylaxie comme défini ci-dessus, à condition que l'équipement médical de réanimation soit disponible immédiatement en cas de besoin.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration de ce vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité connus (autres qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, à l'un des excipients et aux résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB)) doit se faire avec précaution.

Des données très limitées sont disponibles pour ce vaccin H5N1 chez les sujets présentant des comorbidités, y compris les sujets immunodéprimés.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité rare d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

La vaccination doit être reportée chez les sujets présentant une maladie fébrile ou une infection aiguë.

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration d'AFLUNOV par voie sous-cutanée. Aussi, les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés à l'administration de ce vaccin chez des personnes présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire sauf si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques de saignements.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression endogène ou iatrogène peut être insuffisante.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).

Une certaine protection-croisée a été observée contre différentes souches H5N1 dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1).

Comme une deuxième dose est recommandée, il faut noter qu'il n'existe pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger AFLUNOV avec d'autres vaccins monovalents H5N1.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les données obtenues chez l'adulte ont montré que la co-administration du vaccin H5N1 avec adjuvant avec un vaccin grippal saisonnier (antigène de surface, inactivé, sans adjuvant), ne montre pas d'interférence ni vis-à-vis des souches saisonnières, ni vis-à-vis des souches H5N1. La réponse en anticorps mesurée par SRH contre une souche homologue H5N1 Vietnam à 43 jours atteint tous les critères du Comité des produits pharmaceutiques à usage humain (CHMP) pour les 3 souches. La co-administration n'a pas été associée à des taux plus élevés de réactions locales ou systémiques par rapport à l'administration d'AFLUNOV seul.

Ainsi, les données disponibles indiquent qu'AFLUNOV peut être co-administré avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (en pratiquant des injections dans des membres différents).

Il n'y a pas de données sur la co-administration d'AFLUNOV avec d'autres vaccins.

Si une co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être effectuées dans des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

La réponse immunologique peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

Après vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite C et surtout le HTLV-1 peuvent être observées. Infirmées par la méthode Western blot, ces résultats transitoires faussement positifs pourraient être dus à la réponse IgM induite par la vaccination.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Une étude sur le lapin n'indique pas de toxicité sur la reproduction ou sur le développement (voir rubrique 5.3).

Des données limitées ont été obtenues chez des femmes qui ont démarré une grossesse au cours des essais cliniques avec AFLUNOV (H5N1) et des vaccins contre le virus H1N1v avec adjuvant MF59C.1.

Il est estimé que plus de 90 000 femmes ont été vaccinées durant la grossesse avec le vaccin Focetria contre le virus H1N1v qui contient la même quantité d'adjuvant MF59C.1 qu'AFLUNOV. Toutefois, les informations sur les résultats sont actuellement limitées. Des données préliminaires d'événements rapportés spontanément et d'études post-commercialisation (registre de grossesse et étude d'intervention prospective) ne suggèrent aucun effet délétère direct ou indirect des vaccins grippaux avec l'adjuvant MF59 sur la grossesse, la fertilité, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.

AFLUNOV ne devrait pas être utilisé en situation d'urgence, son administration durant la grossesse peut être différée par mesure de précaution.

Les professionnels de santé doivent évaluer le bénéfice et les risques potentiels de l'administration du vaccin pour les femmes enceintes, prenant en considération les recommandations officielles.

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation d'AFLUNOV durant l'allaitement. Les bénéfices potentiels à la mère et les risques pour l'enfant doivent être pris en considération avant d'administrer AFLUNOV durant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains des effets mentionnés en rubrique 4.8 peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Événements indésirables rapportés durant les essais cliniques chez les sujets âgés de 18 ans et plus.

L'incidence des événements indésirables a été évaluée lors de six essais cliniques impliquant environ 4 000 individus adultes et personnes âgées, ayant reçu AFLUNOV (au moins 7,5 µg HA, avec adjuvant) dont 3 678 sujets âgés de 18 à 60 ans, 264 sujets âgés de 61 à 70 ans et 41 sujets âgés de plus de 70 ans.

Il a été observé une tendance générale vers une diminution des réactions locales rapportées après la deuxième vaccination, comparée à la première vaccination.

Indépendamment de la dose d'antigène, la majorité des réactions systémiques ont été rapportées le jour de la vaccination (jour 1) ou durant les 3 jours qui suivent.

Les données de sécurité d'une dose de rappel de la formulation actuelle d'Aflunov sont limitées à 87 adultes et 38 personnes âgées. Aucune augmentation des réactions n'a été rapportée lorsque la troisième dose est administrée 6 mois 1 an ou plus après les doses initiales.

Les taux d'événements indésirables rapportés après l'une des doses de vaccination (c'est-à-dire 1^{ère}, 2^{ème} ou rappel) étaient similaires et sont indiqués selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Rare : convulsions

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sueur

Peu fréquent : urticaire

Rare : yeux gonflés

Affections musculo-squelettiques, troubles du tissu conjonctif et des os.

Très fréquent : myalgies

Fréquent : arthralgies

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, rougeur au site d'injection, fatigue

Fréquent : ecchymoses au site d'injection, fièvre, malaise, frissons

Peu fréquent : syndrome de type grippal

Rare : anaphylaxie

Les réactions fréquentes disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jour(s)

Événements indésirables rapportés au cours d'un essai clinique chez des sujets âgés de 6 mois à 17 ans (Étude V87P6).

Indépendamment de l'âge, la réactogénicité a été plus élevée après la première dose qu'après la deuxième vaccination. La réactogénicité après une troisième dose, administrée 12 mois après la première dose a été plus élevée qu'après la première et la deuxième dose. Les pourcentages de sujets qui ont rapporté des réactions locales étaient plus élevés dans les groupes d'âge plus élevés, dus au plus grand nombre de douleurs rapportées. Chez les jeunes enfants, érythème et sensibilité ont été les réactions locales sollicitées les plus fréquemment rapportées ; irritabilité et pleurs inhabituels ont été les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées. Chez les enfants et les adolescents, la douleur a été la réaction locale sollicitée la plus fréquemment rapportée et la fatigue et les céphalées ont été les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées. Tous âges confondus, un faible pourcentage de sujets ont rapporté de la fièvre.

	Injection 1	Injection 2	Injection 3
	Aflunov	Aflunov	Aflunov
Jeunes enfants (6-<36 mois)	N=145	N=138	N=124
Toute réaction	76 %	68 %	80 %
Locale	47 %	46 %	60 %
Systémique	59 %	51 %	54 %
Fièvre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	0 %	0 %	0 %
Tout autre événement indésirable	54 %	49 %	35 %
Enfants (3-<9 ans)	N=96	N=93	N=85
Toute réaction	72 %	68 %	79 %
Locale	66 %	58 %	74 %
Systémique	32 %	33 %	45 %
Fièvre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	4 %	2 %	6 %
Tout autre événement indésirable	36 %	31 %	19 %
Adolescents (9-<18 ans)	N=93	N=91	N=83
Toute réaction	91 %	82 %	89 %
Locale	81 %	70 %	81 %
Systémique	69 %	52 %	69 %
Fièvre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	0 %	1 %	2 %
Tout autre événement indésirable	30 %	27 %	22 %

Surveillance après commercialisation

Aucune donnée n'est disponible après l'administration d'AFLUNOV au cours de la surveillance après commercialisation.

Les événements indésirables additionnels suivants ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de Focetria H1N1v (autorisé pour l'utilisation à partir de l'âge de 6 mois et ayant une composition similaire à AFLUNOV) :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lymphadénopathie.

Affections cardiaques

Palpitations, tachycardie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie.

Affections musculo-squelettiques, troubles du tissu conjonctif et des os.

Faiblesse musculaire, douleurs des extrémités.

Affections respiratoires

Toux.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées réalisées incluant prurit, urticaire et rash non spécifique ; angiœdème.

Affections gastro-intestinales

Affections gastro-intestinales comme nausée, vomissement, douleurs abdominales et diarrhées.

Affections du système nerveux

Céphalées, sensation vertigineuse, somnolence, syncope. Affections neurologiques comme névralgie, paresthésie, convulsions et névrite.

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, anaphylaxie incluant dyspnée, bronchospasme, œdème laryngé, conduisant dans de rares cas à un choc.

Les événements indésirables suivants ont aussi été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de vaccins saisonniers trivalents sans adjuvant dans tous les groupes d'âge et du vaccin saisonnier trivalent avec adjuvant MF59 ayant une composition semblable à AFLUNOV (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant MF59C.1) qui est autorisé pour l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans et plus :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombocytopénie transitoire.

Affections du système immunitaire

Vascularite avec implication rénale transitoire et érythème exsudatif multiforme.

Affections du système nerveux

Affections neurologiques comme encéphalomyélite et syndrome de Guillain Barré.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin grippal code ATC J07BB02.

Cette rubrique décrit les résultats cliniques obtenus avec AFLUNOV après l'administration de deux doses et d'un rappel.

Réponse immune contre A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) :

Adultes (18-60 ans)

Un essai clinique (Étude V87P1) a été conduit avec le vaccin H5N1 combiné à l'adjuvant MF59C.1 chez 312 adultes sains. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 ; 7,5 µg HA/dose avec adjuvant) ont été administrées à trois semaines d'intervalle à 156 adultes sains. Dans un autre essai clinique (Étude V87P13), 2 693 adultes ont été inclus et ont reçu deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 ; 7,5 µg HA/dose avec adjuvant) administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez un sous-groupe (n=197) de la population de l'étude.

Le taux de séroprotection (SP)*, taux de séroconversion (SC)* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les adultes, mesurés par SRH, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 21 jours après la 2 ^{ème} dose N=149	Étude V87P13 21 jours après la 2 ^{ème} dose N=197
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	85 % (78-90)	78 % (72-84)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P13 21 jours après la 2 ^{ème} N=69	Étude V87P13 21 jours après la 2 ^{ème} N=128
Statut sérologique avant vaccination	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	87 % (77-94)	73 % (65-81)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)

* mesuré par dosage SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) en SRH

Les résultats de microneutralisation (MN) contre A/Vietnam/1194/2004 indiquent un taux de séroprotection et de séroconversion allant respectivement de 67 % (60-74) à 85 % (78-90) et de 65 % (58-72) à 83 % (77-89). La réponse immune à la vaccination évaluée par dosage MN est comparable aux résultats obtenus avec les dosages SRH.

La persistance des anticorps après primo-vaccination dans cette population a été évaluée par dosages inhibition de l'hémagglutination (IH), SRH et MN. Par rapport aux taux d'anticorps obtenus au jour 43 après primo- vaccination (2 doses), les taux d'anticorps au jour 202 ont été réduits de 1/5 à 1/2.

Dans une étude de phase 2 (étude V87P3) des sujets adultes âgés de 18 à 65 ans, primo-vaccinés 6 à 8 ans auparavant avec 2 doses de vaccin /A/Duck/Singapore/97 (H5N3) avec adjuvant MF59, ont reçu 2 doses de rappel d'AFLUNOV. Les résultats mesurés par SRH après la première dose, qui miment la primo-vaccination pré-pandémique avec une dose unique de rappel hétérologue, ont satisfait les critères du CHMP.

Personnes âgées (âge > 60 ans)

Le taux de séroprotection*, taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA d' A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les sujets âgés de plus de 60 ans (un nombre limité de sujets avaient plus de 70 ans), mesurés par SRH évalués lors de deux études cliniques, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 21 jours après la 2 ^{ème} dose N=84	Étude V87P13 21 jours après la 2 ^{ème} dose N=210
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	70 % (59-80)	63 % (56-69)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P13 21 jours après la 2 ^{ème} N=66	Étude V87P13 21 jours après la 2 ^{ème} N=143
Statut sérologique avant vaccination	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

* mesuré par dosage SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en SRH

Les résultats de MN contre A/Vietnam/1194/2004 indiquent un taux de séroprotection et de séroconversion allant respectivement de 57 % (50-64) à 79 % (68-87) et 55 % (48-62) à 58 % (47-69). Les résultats de MN, similaires aux résultats mesurés par SRH, démontrent une forte réponse immune après primovaccination chez les personnes âgées.

La persistance d'anticorps après la primo-vaccination dans cette population, évaluée par IH, SRH et MN, a été réduite, au jour 202, de 1/2 à 1/5, par rapport aux taux obtenus au jour 43 après primovaccination. Jusqu'à 50% des sujets âgés vaccinés avec Aflunov ont été séroprotégés à six mois.

Une troisième dose (rappel) d'AFLUNOV a été administrée à partir de 6 mois après la primo-vaccination. Sont présentés, les résultats mesurés par SRH.

Le taux de séroprotection*, taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA d' A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), mesurés par SRH, ont été les suivants :

	Étude V87P1 Adultes rappel après la 2 ^{ème} dose	Étude V87P2 Adultes rappel après la 2 ^{ème} dose	Étude V87P1 Personnes âgées rappel après la 2 ^{ème} dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* mesuré par dosage SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en SRH

L'expérience est limitée chez les personnes âgées

- Données complémentaires chez les adultes

a) Réactivité croisée

Certaines réponses immunes hétérologues contre A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) et A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) ont été détectables après la seconde et la troisième vaccination, indiquant une réactivité croisée du vaccin de clade 1 contre les souches de clade 2.

Le taux de séroprotection*, taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA d'A/turkey/Turkey/05 (H5N1) après la 2^{ème} dose chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, mesurés par SRH et HI ont été les suivants:

	Anticorps anti-HA	Étude V87P12 21 jours après la 2 ^{ème} dose N=60	Étude V87P3 21 jours après la 2 ^{ème} dose N=30	Étude V87P13 21 jours après la 2 ^{ème} dose N=197
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)*	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %) [°]	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Taux de séroconversion (IC 95 %) [°]	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %) ^{°°}	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* mesuré par dosage SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** moyennes géométriques des titres de SRH

[°] mesuré par dosage IH ≥ 40

^{°°} moyennes géométriques des titres d'IH

Les résultats de MN pour les trois études cliniques présentés dans le tableau ci-dessus, ont montré un taux de séroprotection et de séroconversion contre A/turkey/Turkey/05 allant respectivement de 10 % (2-27) à 39 % (32-46) et de 10 % (2-27) à 36 % (29-43) Le rapport de la MGT contre A/turkey/Turkey/05 mesuré par MN allait de 1,59 à 2,95.

b) Réactivation de l'immunité mémoire à long terme par un rappel

Une vaccination unique avec AFLUNOV (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) a induit une réponse sérologique élevée et rapide chez des sujets primovaccinés 6 à 8 ans auparavant avec deux doses d'un vaccin H5N substitutif différent, ayant la même formulation qu'AFLUNOV, mais utilisant la souche H5N3.

c) Essai clinique sur différents programmes de vaccination :

Lors d'un essai clinique évaluant 4 différents schémas vaccinaux chez 240 sujets âgés de 18 à 60 ans, où la deuxième dose était injectée 1, 2, 3 ou 6 semaines après la première dose d'AFLUNOV, les critères du CHMP mesuré par SRH ont été atteints dans tous les groupes 3 semaines après la deuxième dose. L'ampleur de la réponse immunitaire a été plus faible dans le groupe ayant reçu la 2^{ème} dose 1 semaine après 1^{ère} et plus élevée dans les groupes où l'intervalle était plus long.

• Données complémentaires sur les populations pédiatriques

Un essai clinique (Étude V87P6) a été conduit avec le vaccin H5N1 combiné à l'adjuvant MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses d'AFLUNOV ont été administrées à trois semaines d'intervalle et une troisième dose 12 mois après la première. Trois semaines après la 2^{ème}

vaccination (jour 43), dans tous les groupes d'âge (c'est-à-dire 6-35 mois, 3-8 ans et 9-17 ans) des taux élevés en anticorps contre (A/Vietnam/1194/2004), mesurés par SRH et d'IH ont été atteints, et sont présentés dans le tableau ci-dessous*. Dans cet essai, aucun effet indésirable grave relatif au vaccin n'a été observé.

		Jeunes enfants (6-<36 mois)	Enfants (3-<9 ans)	Adolescents (9-<18 ans)
		N=134	N=91	N=89
IH	% SP (IC 95 %) Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Rapport de la MGT Jour 43/ Jour 1 (IC95%)	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SC (IC 95 %) Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
SRH		N=133	N=91	N=90
	% SP (IC à 95 %) Jour 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Rapport de la MGT Jour 43/Jour 1 (IC 95 %) Jour 43 à Jour 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (IC 95 %) Jour 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)

* En l'absence de critère d'immunogénicité pour les enfants de la part du CHMP, le critère d'immunogénicité du CHMP adopté pour évaluer les vaccins grippaux saisonniers chez l'adulte a été appliqué pour les données sérologiques obtenues après vaccination chez l'enfant.

Les résultats de MN contre A/Vietnam/1194/2004 indiquent un taux de séroprotection de 99 % (IC 95 % : 94-100); un taux de séroconversion allant de 97 % (IC 95 % : 91-99), à 99 % (IC 95 % : 96-100) et un rapport de la MGT allant de 29 (IC 95 % : 25-35), à 50 (IC 95 % : 44-58).

Informations provenant des essais non cliniques

L'efficacité contre l'exposition à un virus homologue et hétérologue aux souches du vaccin a été évaluée sur le modèle du furet. AFLUNOV, contenant de l'HA de la souche A/Vietnam/1194/2004 (homologue à la souche d'exposition) et un vaccin proche d'AFLUNOV H5N1, contenant l'hémagglutinine A/turkey/Turkey/1/2005-souche analogue (hétérologue à la souche d'exposition) ont été testés. Des groupes de 8 furets ont reçu une (jour 21) ou deux (jours 0 et 21) doses de vaccin contenant 3,75 ou 7,5 microgrammes d'antigène. Les animaux de contrôle ont reçu l'adjuvant seul. Les animaux ont été exposés par voie intranasale au jour 42 à une dose létale de virus A/Vietnam/1203/04. Les animaux ont été suivis pendant les 16-17 jours suivant l'exposition afin de pouvoir évaluer la progression de la maladie, incluant le moment de l'apparition des symptômes, la mortalité ou la récupération .

Tous (100 %) les animaux ayant reçu 2 doses d'AFLUNOV et 94 % des animaux ayant reçu une dose unique d'AFLUNOV ont été protégés. 87 % des animaux ayant été exposés au virus hétérologue à la souche vaccinale ont été protégés après 2 doses de vaccin et une dose unique de vaccin hétérologue ont protégé 56 % des animaux. Tous les animaux contrôle sont morts dans les 7 jours qui ont suivi l'exposition. La vaccination a protégé les animaux de l'exposition létale au virus homologue et hétérologue au vaccin.

Dans une étude semblable, l'exposition intranasale a été différée jusqu'à environ 4 mois après l'administration de la deuxième dose de vaccin contenant soit 3,75 soit 7,5 microgrammes d'antigène

. Dans cette étude, 100 % des animaux ont été protégés contre l'exposition homologue et 81 % des animaux ont été protégés contre l'exposition hétérologue. La vaccination a protégé les animaux d'une exposition létale même lorsque les taux d'anticorps mesurés par IH étaient bas ou indétectables.

L'efficacité contre une exposition au virus hétérologue A/Indonesia/5/05 a également été testée. Des groupes de 6 furets ont reçu une dose de vaccin (jour 21) contenant 3,75 microgrammes d'antigène ou deux doses de vaccin (jour 0 et jour 21) contenant 1,0 ou 3,75 microgrammes d'antigène (A/Vietnam/1194/2004). Une exposition létale a été administrée par voie intranasale au jour 49. Deux doses de vaccin ont protégé 92 % des animaux et une dose unique de vaccin a protégé 50 % des animaux contre le virus A/Indonesia/5/05. Comparés au groupe contrôle ayant reçu l'adjuvant, les lésions pulmonaires ont été réduits chez les groupes vaccinés. L'excrétion virale et les titres viraux dans les poumons ont été également diminués, suggérant que la vaccination peut réduire le risque de transmission virale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques obtenues avec AFLUNOV et les virus antigrippaux saisonniers contenant l'adjuvant MF59C.1 n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de toxicité de dose répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle et de toxicité de la reproduction et du développement (jusqu'à la fin de la période de lactation).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Chlorure de potassium,
phosphate monopotassique
Phosphate disodique dihydraté,
Chlorure de magnésium hexahydraté,
Chlorure de calcium dihydraté,
Citrates de sodium,
Acide citrique,
Eau pour préparations injectables.

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

0,5 ml en seringue préremplie (verre de type I) muni d’un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle).

Boites de 1 ou 10 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Inspecter visuellement la suspension avant l’administration. En cas de particules en suspension et/ou d’apparence anormale, le vaccin doit être jeté.

Le vaccin doit avoir atteint la température ambiante avant utilisation. Agiter avant l’emploi.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Sienne (Italie).

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

.....

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

.....

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

.....

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – 53100 Sienne
Italie
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italie

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 13.5 présentée dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est en place et fonctionnant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à réaliser les études et les activités de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le plan de pharmacovigilance, tel qu'accepté dans la version 3 du plan de gestion des risques (PGR), présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, et les mises à jour ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,

- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

PSUR

Soumission du PSUR lorsque AFLUNOV est utilisé durant la pandémie de grippe :

En situation de pandémie, la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) décrite dans l'article 24 de la réglementation (EC) No 726/2004 ne sera pas suffisante pour le monitoring de la sécurité du vaccin pandémique pour lequel un haut niveau d'exposition durant une courte période est attendue. Une telle situation nécessite une notification rapide des informations relatives à la sécurité du produit car elles peuvent avoir des conséquences importantes sur la balance bénéfice/risque lors d'une pandémie. Une analyse rapide des informations cumulatives de sécurité, compte tenu de l'étendue de l'exposition, sera capitale pour les décisions réglementaires et la protection de la population à vacciner. De plus, durant une pandémie, les ressources nécessaires pour une évaluation approfondie des PSURs présentés comme défini dans le volume 9a «Rules Governing Medicinal Product in the European Union» peuvent ne pas être appropriées pour une identification rapide de nouveaux signaux de sécurité.

Par conséquent, dès qu'une pandémie est déclarée et que le vaccin pré-pandémique est utilisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance simplifiés selon un format et une périodicité définis dans les recommandations « CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context » (EMA/49993/2008) et toute mise à jour ultérieure.

Libération officielle des lots : conformément à l'article 114 de la directive 2001/83/EC modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'état ou un laboratoire désigné à cet effet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFLUNOV suspension injectable en seringue préremplie.
Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose de 0,5 ml contient : **Composants actifs** : Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase), cultivé sur œufs, de la souche :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-souche analogue (NIBRG-14) 7,5 microgrammes
d'hémagglutinine

Adjuvant : huile de MF59C.1 contenant squalène, polysorbate 80 et trioléate de sorbitan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Chlorure de potassium
Phosphate monopotassique
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de magnésium hexahydraté
Chlorure de calcium dihydraté
Citrates de sodium
Acide citrique
Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

1 seringue préremplie unidose de 0,5 ml
10 seringues préremplies unidoses de 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

**À administrer par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.
Avertissement : ne pas injecter par voie intravasculaire.**

Lire la notice avant utilisation.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agiter doucement avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Sienne (Italie).

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE POUR SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AFLUNOV Suspension injectable (pas de short term en français)
Vaccin grippal H5N1
Utilisation en intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Agiter doucement avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur.
Novartis V&D S.r.l. – Italie

B NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

AFLUNOV suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmière.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que AFLUNOV et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AFLUNOV
3. Comment est administré AFLUNOV
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver AFLUNOV
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE AFLUNOV ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

AFLUNOV est un vaccin utilisé chez les adultes (âgés de 18 à 60 ans) et les personnes âgées (de plus de 60 ans). Il est destiné à être administré avant ou pendant la prochaine pandémie grippale pour prévenir la grippe due à la souche H5N1 du virus.

La grippe pandémique est un type de grippe qui apparaît toutes les quelques décennies et qui se répand rapidement à travers le monde. Les symptômes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe saisonnière, mais ils peuvent être plus sévères.

Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, le système immunitaire (le système de défense naturelle de l'organisme) fabrique sa propre protection (anticorps) contre la maladie. Aucun des composants contenus dans le vaccin ne peut provoquer la grippe.

Comme pour tous les vaccins, AFLUNOV peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE AFLUNOV

Ne prenez jamais AFLUNOV :

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de AFLUNOV (ils sont listés à la fin de cette notice) ou à tout autre composant pouvant être présent à l'état de traces tel que : œuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, kanamycine et sulfate de néomycine (antibiotiques) ou bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB). Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue. Toutefois, en cas de pandémie, la vaccination peut être recommandée dans votre cas sous réserve qu'un traitement médical approprié soit disponible immédiatement en cas de réaction allergique.

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin.

Faites attention avec AFLUNOV :

- si vous avez présenté une réaction allergique autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital à un composant du vaccin, à l'œuf et aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde, à la kanamycine et au sulfate de néomycine (antibiotiques) ou au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB), (voir rubrique 6. Informations supplémentaires).
- si vous avez une infection sévère avec une température élevée (supérieure à 38 °C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera normalement reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais votre médecin vous informera si vous pouvez être vacciné avec AFLUNOV ;
- si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec AFLUNOV, les résultats de ces tests pourraient être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par AFLUNOV.
- en cas d'immunodéficience AFLUNOV peut être administré, mais il est possible que l'on n'obtienne pas de réponse immunitaire protectrice.

Dans tous les cas, **PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN OU INFIRMIER/ÈRE** car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou devrait être retardée.

Veillez informer votre médecin ou votre infirmière si vous avez un saignement ou si vous faites facilement des ecchymoses.

Utilisation d'autres médicaments

Veillez informer votre médecin ou infirmier(ère) si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Les données obtenues chez l'adulte montrent qu'AFLUNOV peut être administré en même temps que des vaccins contre la grippe saisonnière sans adjuvant, par injections effectuées dans un autre membre. Dans de tels cas, vous devez savoir que les effets indésirables éventuels peuvent être alors plus intenses.

Grossesse et allaitement

Des données limitées ont été obtenues chez les femmes qui ont démarré une grossesse au cours des essais cliniques alors qu'elles prenaient AFLUNOV.

Votre médecin doit évaluer les bénéfices et les risques potentiels à vous administrer le vaccin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, ou si pensez l'être ou bien si vous envisagez de l'être. Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si vous devez recevoir AFLUNOV.

Prévenez votre médecin si vous allaitez et suivez son conseil.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants d'AFLUNOV

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) et moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose de 0,5 ml, en d'autres termes, il ne contient quasiment pas de sodium ni de potassium.

3. COMMENT PRENDRE AFLUNOV

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera ce vaccin sur la base des recommandations officielles.

Le vaccin sera injecté dans le muscle de la partie supérieure du bras (muscle deltoïde). Le vaccin ne doit jamais être administré dans une veine.

Adultes et personnes âgées (âgées de 18 ans et plus)

Une dose de 0,5 ml sera administrée. Une deuxième dose de 0,5 ml sera administrée à un intervalle d'au moins 3 semaines.

L'expérience chez les personnes âgées de plus de 70 ans est limitée.

Utilisation chez les enfants

L'expérience chez les enfants d'âge compris entre 6 mois et 17 ans est limitée.

Inspecter visuellement la suspension avant l'administration. En cas de particules en suspension et/ou d'apparence anormale, le vaccin doit être éliminé.

Le vaccin doit avoir atteint la température ambiante avant utilisation. Agiter avant l'emploi.

Si vous avez des questions supplémentaires sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, AFLUNOV est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques, conduisant dans de rares cas à un choc, peuvent survenir suite à la vaccination. Les médecins connaissent ce risque et disposent de traitements d'urgence pour réagir face à ces situations.

Dans les études cliniques avec le vaccin, la plupart des effets indésirables ont été de nature modérée et de courte durée. Les effets indésirables sont généralement similaires à ceux observés avec le vaccin grippal saisonnier.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Très fréquent (affecte plus d'une personne sur 10)

Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100)

Peu fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 1 000)

Rare (affecte 1 à 10 personnes sur 10 000)

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000)

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont survenus avec AFLUNOV dans des études cliniques menées sur l'adulte, y compris le sujet âgé :

Très fréquent :

Douleur, induration de la peau au site d'injection, rougeur au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleurs au site d'injection, douleurs musculaires, céphalées, sueur, fatigue.

Fréquent :

Ecchymoses au site d'injection, fièvre et nausées, malaise et frissons.

Peu fréquent :

Symptômes analogues à ceux de la grippe.

Rare :

Convulsion, yeux gonflés et anaphylaxie.

Les effets indésirables disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jour(s). S'ils persistent, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN.

Effets indésirables observés chez les enfants (âgés de 6 mois à 17 ans) lors d'études cliniques

Une étude clinique a été menée avec le même vaccin chez les enfants. Les effets indésirables généraux rapportés très fréquemment chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois ont été une rougeur au site d'injection, une douleur musculaire, l'irritabilité et des pleurs inhabituels. Les réactions très fréquentes rapportées dans le groupe d'âges de 36 mois à 17 ans étaient douleurs, céphalées et fatigue.

Autres rares effets indésirables observés après l'utilisation de routine :

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec le vaccin Focetria H1N1v.

Réactions cutanées généralisées incluant démangeaisons, urticaire, rash ou gonflement de la peau ou des muqueuses.

Troubles gastro-intestinaux comme nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.

Céphalées, vertiges, somnolence, évanouissements.

Troubles neurologiques comme fortes douleurs lancinantes ou vibrantes le long d'un ou plusieurs nerfs, picotements, crise d'épilepsie et névrite (inflammation des nerfs).

Gonflement des ganglions lymphatiques, palpitations, faiblesse, douleurs aux extrémités et toux.

Réactions allergiques avec possible souffle court, respiration difficile, gonflement de la gorge ou conduisant à une baisse sévère de la pression artérielle laquelle, si non traitée, peut conduire à un choc. Les médecins connaissent ce risque et disposent des traitements d'urgence à utiliser en de tels cas.

Les données chez les enfants et les adolescents suggèrent une légère diminution des effets secondaires après une deuxième dose de vaccin, sans augmentation des taux de fièvre.

En outre, les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination annuelle habituelle avec les vaccins grippaux saisonniers. Ces effets indésirables peuvent survenir avec AFLUNOV.

Taux anormalement bas de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des ecchymoses.

Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des problèmes au niveau du rein) et érythème exsudatif polymorphe (type de réaction allergique de la peau qui se produit en réponse à des médicaments, infections ou maladies).

Troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central) et un type de paralysie connue sous le nom de syndrome de Guillain-Barré.

Si l'un de ces effets indésirables apparaît, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER AFLUNOV

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser AFLUNOV après la date de péremption mentionnée sur l'emballage et sur le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient AFLUNOV

- Substance active :
Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)* de la souche :
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-souche analogue (NIBRG-14) 7,5 microgrammes** par
dose de 0,5 ml
* cultivé sur œufs
** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine
- Adjuvant MF59C.1 :
Le vaccin contient pour 0,5 ml, 9,75 mg de squalène, 1,175 mg de polysorbate 80 et 1,175 mg
du trioléate de sorbitan.
- Autres composants :
Les autres composants sont : lchlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate
monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure
de calcium dihydraté, citrate de sodium, acide citrique et eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que AFLUNOV et contenu de l'emballage extérieur

AFLUNOV est une suspension injectable en seringue préremplie.

La suspension est un liquide blanc laiteux.

elle est fournie en seringue prête à l'emploi contenant une dose unique de 0,5 ml pour injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1

Sienna (Italie).

Fabricant

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria - 53018 Rosia

Sovicille (SI), Italie.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>.