



MINISTRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Direction de l'hospitalisation et de  
l'organisation des soins  
Direction générale de la santé

18 NOV. 2009

Note à

Mesdames et Messieurs les directeurs  
des centres hospitaliers sièges de SAMU ou ayant une consultation dédiée "grippe" (pour exécution)

Mesdames et Messieurs les directeurs  
des centres hospitaliers régionaux (pour exécution)

Mesdames et Messieurs les pharmaciens responsables des PUI  
des centres hospitaliers régionaux ou sièges de SAMU ou ayant une consultation dédiée "grippe"  
(pour exécution)

Mesdames et Messieurs les directeurs d'établissement de santé hors établissements sièges de SAMU  
ou ayant une consultation dédiée "grippe" (pour information)

Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation  
(pour information)

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux préfigureurs  
des agences régionales de santé (pour information)

Mesdames et Messieurs les préfets de région,  
Directions régionales des affaires sanitaires et sociales  
(pour information)

Mesdames et Messieurs les préfets de département  
Directions départementales des affaires sanitaires et sociales  
(pour information)

**Objet : Mise à disposition de nouveaux vaccins grippaux pandémiques (H1N1)**

Deux nouveaux vaccins grippaux pandémiques (H1N1) sont mis à disposition de certains établissements de santé : Panenza® du laboratoire Sanofi-Pasteur et Celvapan® du laboratoire Baxter.

**I. Le vaccin Panenza®**

Le vaccin Panenza® vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'un **vaccin non adjuvé** produit sur œuf, fragmenté.

L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique en date du 28 octobre 2009, joint en annexe I, définit **les personnes auxquelles il convient d'administrer ce vaccin** :

1. Femmes enceintes du premier trimestre avec facteurs de risque ;
2. Femmes enceintes du deuxième et troisième trimestre avec ou sans facteurs de risque ;
3. Nourrissons de 6 à 23 mois avec ou sans facteurs de risque ;
4. Personnes atteintes du dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis :
  - Enfants de 6 à 23 mois, atteints de pathologies oncologiques ou hématologiques ;
  - Enfants de 6 à 23 mois, ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
  - Personnes ayant bénéficié d'une greffe d'organe depuis plus de trois mois ;

- Personnes atteintes de maladies inflammatoires et/ou auto-immunes telles que listées dans l'ALD 21 et 25 et recevant un traitement immunosuppresseur ;
  - Enfant de 6 à 23 mois infectés par le VIH ;
5. Sujets thrombocytopéniques, hémophiles ou sous anticoagulant ne pouvant recevoir d'injection intramusculaire, avec facteur de risques liés à la grippe.

Les établissements sont concernés aux 1 et 2 pour leurs personnels, et aux 1, 2, 3, 4 et 5 pour les patients dont ils assurent le suivi.

Concernant les modalités d'administration (indication, schéma vaccinal, voie d'administration, contre-indications et précautions d'emploi), vous voudrez bien vous reporter à l'avis du HSCP (annexe I) et au résumé des caractéristiques du produit du vaccin (annexe II). A noter qu'une deuxième dose est recommandée à 21 jours d'intervalle chez les sujets de plus de 60 ans et de moins de 9 ans.

L'administration de ce vaccin s'opère par voie intramusculaire, mais le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée pour les personnes ne pouvant recevoir une injection intramusculaire.

Le vaccin se conserve entre +2° et +8° C dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière. A aucun moment, il ne doit être congelé. Il est à préciser qu'**après la première ouverture du flacon, celui-ci doit être utilisé dans les 7 jours s'il est conservé entre +2°C et +8°C**. Pour faciliter la traçabilité et l'élimination au moment opportun des flacons multidoses, il est suggéré d'écrire clairement la date d'ouverture du flacon sur l'étiquette.

Compte tenu du conditionnement (flacon de dix doses), du nombre de vaccins mis à disposition et de la nécessité de ne pas perdre de doses, **le vaccin Panenza® ne sera disponible que dans les établissements sièges de SAMU ou ayant une consultation dédiée "grippe"**. En conséquence, la vaccination avec Panenza® sera pratiquée dans ces seuls établissements, qui devront **mettre en place une organisation pour permettre de répondre à la demande de vaccination émanant des autres établissements de leur département**.

Le vaccin Panenza® est également disponible dans les centres de vaccination.

## II. Le vaccin Celvapan®

Le Celvapan® a obtenu son autorisation de mise sur le marché pour la vaccination de toute personne âgée de plus de six mois. Il s'agit d'un **vaccin non adjuvé préparé sur culture de cellules**.

Ce vaccin est exclusivement réservé aux personnes présentant une allergie de type anaphylactique aux protéines aviaires (œuf, viande, poulet, ovalbumine).

Concernant les modalités d'administration (indication, schéma vaccinal, voie d'administration, contre-indications et précautions d'emploi), vous voudrez bien vous reporter au résumé des caractéristiques du produit du vaccin (annexe III).

A ce jour, la vaccination comporte l'injection de 2 doses de ce même vaccin, à 21 jours d'intervalle minimum.

L'administration de ce vaccin s'opère par voie intramusculaire.

Le vaccin se conserve entre +2° et +8° C dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**Le produit doit être utilisé immédiatement après la première ouverture**. La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a toutefois été démontrée pendant 3 heures à température ambiante.

Compte tenu du conditionnement, du nombre de vaccins mis à disposition, des conditions de conservation et de la nécessité de ne pas perdre de dose, **le vaccin Celvapan® ne sera disponible que dans les centres hospitaliers régionaux et au centre hospitalier de Cayenne**. En conséquence, seuls ces établissements vaccineront avec Celvapan® et devront **mettre en place une organisation pour permettre de répondre à la demande régionale**.

## III. Rappel de la procédure de traçabilité

Pour vacciner ces personnes, vous utiliserez la même procédure que celle définie dans la note du 13 octobre 2009. Soit ces personnes se présentent avec leur bon de vaccination, soit vous en éditez un en vous connectant à Améli coupon avec les identifiants déjà adressés par la CNAMTS. Le bon de vaccination doit être rempli en caractères majuscules avec les informations suivantes :

- nom du vaccin ;
- numéro de lot de l'antigène et numéro de lot de l'adjuvant ou étiquette proposée par le fabricant ;

- date de vaccination ;
- identification du centre de vaccination composé du numéro de département pour les trois premières cases, puis pour les trois cases suivantes 101 pour les établissements de santé siège de SAMU, 102 pour les établissements de santé non siège de SAMU mais disposant d'une consultation dédiée et 103 pour tous les autres établissements ;
- nom du médecin et numéro FINESS de l'établissement.

Une fois les bons remplis, les parties destinées au système de traçabilité devront être transmises tous les jours ou au maximum tous les deux jours avec un bordereau d'envoi complété par journée de vaccination à l'adresse suivante :

Centre national de traitement des coupons (PBAC)  
15, rue Jean-Baptiste Colbert  
Z.I. Caen Nord  
14909 Caen cedex 9

L'enveloppe qui sert à l'envoi quotidien des bons doit être de modèle C5.

En outre, il sera remis à la personne un certificat de vaccination dont le modèle est joint en annexe IV.

Une première dotation en doses de vaccins et en dispositifs médicaux vous sera livrée avant le 20 novembre 2009.

Les commandes pour réassort sont à adresser soit par mail à [cellulecrise@eprus.fr](mailto:cellulecrise@eprus.fr) soit par fax au 01.58.69.93.36 en utilisant le bon de commande joint en annexe V.

Nous vous prions de bien vouloir mettre en copie l'ARH et la DDASS de vos commandes

Nous vous rappelons que toutes les informations et documents concernant la vaccination en établissements de santé sont en ligne sur le site du Ministère de la santé et des sports <http://www.sante-sports.gouv.fr/hopital/rubrique-technique/preparation-etablissements-sante-face-pandemie-grippale.html> .

Nous vous saurions gré de nous faire connaître sans délai, toute difficulté que vous pourriez identifier dans la compréhension et la mise en œuvre des instructions.

L'adresse mail de contact est [centrecrisesanitaire@sante.gouv.fr](mailto:centrecrisesanitaire@sante.gouv.fr) .

La Directrice de l'Hospitalisation  
et de l'Organisation des Soins



Annie PODEUR

Le Directeur Général de la Santé,



Pr Didier HOUSSIN

## AVIS

### Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

28 octobre 2009

Suite à la saisine du Haut Conseil de la santé publique le 13 octobre 2009<sup>1</sup> par le directeur général de la santé, le Comité technique des vaccinations (CTV) et la Commission spécialisée Maladies transmissibles (CsMT) se sont réunis, respectivement le 15 et le 23 octobre 2009, afin de préciser la stratégie de vaccination contre le virus A(H1N1)v pour les femmes enceintes. Ils ont également examiné la stratégie de vaccination pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois avec facteurs de risque et celle pour les personnes atteintes de dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle l'avis du 2 octobre 2009 et l'ordre des priorités recommandé<sup>2</sup>.

#### **1. Schéma vaccinal à adopter avec le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v**

Il est rappelé que le schéma vaccinal de base [validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1)] comportait l'administration de **deux doses espacées de 21 jours**.

Plusieurs types de vaccins vont être disponibles. A ce jour, un sujet pour lequel l'administration de deux doses est nécessaire doit recevoir **deux doses du même vaccin**.

**Il était prévu que ce protocole serait révisé en fonction des données à venir d'immunogénicité des différents vaccins et dans les différentes tranches d'âge.**

L'analyse par le CHMP en date du 23 octobre 2009 des dossiers des deux vaccins Pandemrix® et Focetria® comportant un adjuvant montre que la réponse immune à ces vaccins atteint les critères d'immunogénicité définis par l'Agence européenne du médicament (EMA) après l'administration d'une seule dose, dans la tranche d'âge de 18 à 60 ans. «The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at the European Medicines Agency has reviewed early data from clinical studies for the three authorised pandemic vaccines. The Committee concluded that its recommendations adopted in September, that the three vaccines be preferably used as two doses, at least three weeks apart, be maintained. However, for Pandemrix and for Focetria, the limited data currently available indicate that one dose may be sufficient in adults»

L'Agence européenne du médicament (EMA) a également précisé dans un communiqué de presse en date du 25 septembre 2009 que la stratégie de vaccination était décidée par chaque Etat-membre : «Vaccination strategies are decided by the government in each EU Member State, taking into account the information provided by the Agency for each vaccine».

La position récente de l'AFFSAPS à ce sujet est que « l'efficacité et le rapport bénéfice/risque des vaccins Focetria® et Pandemrix® sont établis avec un schéma à deux doses dans toutes les

<sup>1</sup> Annexe 1.

<sup>2</sup> Annexe 2

tranches d'âge autres que les nourrissons de moins de 6 mois. Des données récentes issues d'essais cliniques avec le vaccin pandémique tendent à montrer que les résultats d'immunogénicité obtenus après une dose chez l'adulte sain de 18 à 60 ans sont conformes aux critères de protection immunitaire définis à l'échelon européen avec les vaccins grippaux. Ces résultats préliminaires demandent toutefois à être confirmés par les données complémentaires attendues dans les semaines à venir avant d'envisager de pouvoir conclure que l'administration d'une seule dose offre une protection suffisante face au virus pandémique ».

Ces éléments étant considérés, le Haut Conseil de la santé publique estime :

- qu'adopter un schéma vaccinal à une dose permettra plus rapidement de protéger, même partiellement, une partie plus importante de la population, stratégie qui s'est révélée efficace dans les études de modélisation ;
- qu'il sera possible de compléter la vaccination au cas où la stratégie vaccinale à une dose s'avérerait ne pas procurer une immunogénicité suffisante, au vu des résultats complémentaires des essais cliniques en cours ;
- cette stratégie permet d'éviter d'administrer des doses non nécessaires dans l'hypothèse inverse où une dose s'avérerait procurer une immunogénicité suffisante.

**En conséquence,**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande un schéma à une dose pour les adultes de 18 à 60 ans, à l'exception des personnes de cette tranche d'âge atteintes de dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire<sup>3</sup> pour lesquelles il existe des recommandations spécifiques (cf. ci-dessous).**

**La nécessité d'administration d'une deuxième dose de vaccin sera considérée en fonction des données complémentaires à venir concernant l'immunogénicité des vaccins, la durée de protection qu'ils confèrent, ainsi que la durée de la pandémie.**

*Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009, onze membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits étaient présents lors du vote de ce texte. Parmi les onze membres, un n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur dix votants dix voix pour.*

*Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par le Comité technique des vaccinations (28/10/09) : douze membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont répondu. Parmi les douze membres, un est exclu du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur onze votants onze voix pour.*

Une quantité limitée de vaccins monodose sera disponible. Ils seront réservés plus particulièrement aux personnes à risque qui ne peuvent pas bénéficier des dispositifs collectifs de vaccination.

Par ailleurs, il est souhaitable de réserver des doses du vaccin produit sur cellules (cf. annexe 2) pour les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux traces de résidus présents dans les vaccins produits sur œufs<sup>4</sup>.

Le HCSP rappelle que la vaccination sera proposée aux sujets déclarant avoir déjà été atteints d'une grippe A(H1N1)2009 n'ayant pas été confirmée biologiquement.

## **2. Stratégie de vaccination**

---

<sup>3</sup> Excepté les personnes présentant une infection par le VIH bien contrôlées.

<sup>4</sup> Selon le résumé des caractéristiques des produits, les contre-indications à ces vaccins sont les antécédents de réactions anaphylactiques (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) aux traces de résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine) présents dans ces vaccins.

Selon l'Institut de veille sanitaire (Bulletin Grippe 68 au 27 octobre 2009), en France métropolitaine, une nette augmentation des recours aux soins pour grippe clinique en ville se poursuit en Île-de-France et touche également, de façon moindre, les plus grands centres urbains. Le nombre hebdomadaire de cas de grippe A(H1N1)2009 hospitalisés est en augmentation. Cette augmentation a été plus importante en Île-de-France (+ 77 %) que dans les autres régions (+ 19 %). Le nombre de signalements de cas hospitalisés en réanimation ou soins intensifs continue à croître. En semaine 43, 76 patients ont été hospitalisés, dont 22 cas graves<sup>5</sup>. Ces éléments confirment l'intensification de l'épidémie de grippe A (H1N1) 2009 sur le territoire métropolitain.

Le Haut Conseil de la santé publique confirme donc que la balance bénéfice-risque est en faveur du démarrage de la vaccination en commençant par les professionnels de santé et les populations identifiées en priorité 1.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle qu'il conviendra de faire en sorte que le médecin ou l'équipe médicale qui prend en charge les personnes avec facteur de risque puisse les signaler si elles n'ont pas été identifiées par le dispositif de vaccination.

**Le déclenchement des campagnes de vaccination comportant une levée de restriction de la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant pour certaines populations dépend de la balance bénéfice-risque. Cette balance est réévaluée régulièrement d'une part, en fonction des données épidémiologiques concernant la circulation du virus A(H1N1)2009 et l'impact en termes de formes cliniques graves dans ces populations, et d'autre part en fonction du calendrier de mise à disposition du vaccin sans adjuvant.**

- **Femmes enceintes**

- ***Femmes enceintes au premier trimestre de grossesse***

Les données disponibles [1] ne montrent pas de sur-risque lié à la grippe pandémique pour les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse par rapport à la population générale.

**En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas cette vaccination pour les femmes enceintes lors du premier trimestre de grossesse.**

**Cependant il recommande de vacciner avec un vaccin fragmenté sans adjuvant et au premier trimestre de grossesse, les femmes enceintes présentant des facteurs de risque.**

- ***Femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse***

Le Haut Conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures (avis du 2 octobre 2009) privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009 pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, en précisant qu'en cas d'indisponibilité de ce vaccin fragmenté sans adjuvant, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, ces personnes pourraient être vaccinées avec un vaccin contenant un adjuvant.

**Au vu de l'analyse des données de l'Institut de veille sanitaire<sup>6</sup>, il apparaît que la situation épidémiologique actuelle ne justifie pas encore une vaccination urgente. En conformité avec l'avis du 2 octobre 2009, les conditions qui pourraient conduire à l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant chez les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre ne sont donc pas réunies. Ceci concerne également les femmes enceintes, professionnelles de santé, à partir du deuxième trimestre de grossesse.**

**Cependant, il conviendrait que la vaccination des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse puisse débuter dès la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant dès lors qu'il aura été enregistré par les agences compétentes.**

<sup>5</sup> Un cas grave est défini comme un patient confirmé A (H1N1) 2009 ayant fait un passage en réanimation, en soins intensifs, ou un patient confirmé A (H1N1) 2009 décédé.

<sup>6</sup>[www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr) : bulletin grippe.

**Par contre, le Haut Conseil de la santé publique recommande que les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre qui présentent des facteurs de risque, puissent bénéficier du vaccin avec adjuvant en attente de la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant, qui reste cependant privilégié.**

*Lors de la séance du Comité technique des vaccinations du 15 octobre 2009 seize membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les seize membres, deux n'ont participé ni au vote ni à la délibération finale (deux conflits d'intérêts). Résultat du vote : sur quatorze votants treize voix pour et une abstention.*

*Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009 dix membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits étaient présents lors du vote de ce texte. Parmi les dix membres, un n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur neuf votants neuf voix pour.*

## • **Nourrissons de 6 à 23 mois**

Le Haut Conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures (avis du 2 octobre 2009) privilégiant :

- l'utilisation d'un **vaccin fragmenté sans adjuvant** pour les **nourrissons âgés de 6 mois à 23 mois**,
- et, en cas d'indisponibilité d'un vaccin fragmenté sans adjuvant alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente :
  - l'utilisation d'un **vaccin avec adjuvant** pour les **nourrissons de 6 à 23 mois\_avec facteur de risque**,
  - La **vaccination de l'entourage immédiat** (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant), des **nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque**, pour qui le vaccin avec adjuvant n'est pas recommandé.

**A ce jour, au vu de l'augmentation de la circulation virale et du fait de la différence de la balance bénéfice-risque chez le nourrisson, le Haut Conseil de la santé publique recommande que les nourrissons de 6 à 23 mois qui présentent des facteurs de risque<sup>7</sup> puissent bénéficier, dès que possible, du vaccin avec adjuvant, conformément à l'AMM, en attente de la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant, qui reste cependant privilégié.**

*Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par le Comité technique des vaccinations (28/10/09) douze membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont répondu. Parmi les douze membres, un est exclu du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur onze votants neuf voix pour, un contre et une abstention.*

*Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par la Commission spécialisée Maladies transmissibles (28 octobre 2009) quinze membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits ont répondu. Parmi les quinze membres, deux sont exclus du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur treize votants treize voix pour.*

## • **Personnes atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis**

Faisant suite à l'avis du 2 octobre<sup>8</sup> le Haut Conseil de la santé publique précise, ce jour, la stratégie d'utilisation des vaccins pandémiques pour les personnes, adultes et enfants, atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis<sup>9</sup>, après concertation avec des experts de différentes sociétés savantes concernées :

### o **Adultes atteints de pathologies oncologiques et hématologiques**

<sup>7</sup> Cf. § ci-dessous pour les enfants âgés de 6 à 23 mois atteints de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis.

<sup>8</sup> Ce protocole s'applique aux transplantations allo ou auto géniques.

<sup>9</sup> La nécessité de l'administration de deux doses de vaccins ne concerne que les patients sous traitement immunosuppresseur.

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande pour les adultes atteints de pathologies oncologiques et hématologiques :**

- de vacciner avec un vaccin contenant un adjuvant,
- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
- si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie.

**o Adultes ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques<sup>8</sup>**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande pour les adultes ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques :**

- de vacciner avec **un vaccin contenant un adjuvant**,
- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
- le délai entre la greffe et la vaccination est fonction de la situation épidémique :
  - si la circulation du virus A(H1N1)v est peu active, la vaccination sera réalisée 3 mois après la greffe,
  - si la circulation du virus est intense, la vaccination interviendra dès la sortie d'aplasie post greffe ;
- **Les sujets transplantés présentant une pathologie auto-immune induite par la greffe** (purpura thrombopénique, lupus) devraient être vaccinés avec un **vaccin fragmenté sans adjuvant**. En l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.

**o Enfants atteints de pathologies oncologiques et hématologiques**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande pour les enfants atteints de pathologies oncologiques et hématologiques :**

- **âgés de 6 mois à 23 mois :**
  - vaccination avec un **vaccin fragmenté sans adjuvant**,
  - avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
  - si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie,
  - en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.
- **âgés de 24 mois et plus :**
  - vaccination avec un **vaccin contenant un adjuvant**,
  - avec dans tous les cas un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
  - si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie.

**o Enfants ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande pour les enfants ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques datant de plus de 3 mois et de moins de 5 ans :**

- S'ils sont âgés de 6 mois à 23 mois :
  - la vaccination avec un vaccin fragmenté sans adjuvant,
  - avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
  - en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.
- S'ils sont âgés de 24 mois et plus :
  - la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant,



- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

**Le HCSP ne recommande pas la vaccination des enfants transplantés depuis moins de 3 mois**, en raison de la faible immunogénicité du vaccin dans cette situation. **Il recommande la vaccination de l'entourage immédiat.**

**o Enfants et adultes atteints de déficits immunitaires héréditaires**

**Le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas la vaccination des personnes atteintes de déficit complet en lymphocyte B**, du fait de l'absence attendue de réponse immunitaire.

**Pour les autres déficits immunitaires héréditaires, le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

- de vacciner les enfants âgés de 6 mois à 23 mois avec un vaccin fragmenté sans adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle. En l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces enfants ne seront pas vaccinés, la vaccination de l'entourage est donc recommandée ;
- de vacciner les enfants âgés de 24 mois et plus et les adultes avec un vaccin contenant un adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

**o Personnes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe**

**La vaccination n'est pas recommandée avant trois mois post greffe.**

**Chez les sujets transplantés d'organe depuis plus de 3 mois, le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

- de vacciner avec un vaccin fragmenté sans adjuvant,
- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
- avec un délai entre la greffe et la vaccination qui est fonction de la situation épidémique :
  - si la circulation du virus A(H1N1)v est peu active, la vaccination sera réalisée 6 mois après la greffe ;
  - si la circulation du virus est intense, la vaccination interviendra 3 mois après la transplantation ;
- qu'en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces sujets ne soient pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée,
- qu'en raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination des sujets transplantés sous immunosuppresseurs, leur entourage immédiat soit vacciné, que le sujet lui-même soit vacciné ou non.

**o Personnes atteintes de maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur**

Par mesure de précaution et bien qu'aucun risque n'ait été signalé avec l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant, **le Haut Conseil de la santé publique recommande que :**

- les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire ou d'une maladie auto-immune systémique telle que listée dans l'ALD 21 et 25 (formes graves de vascularites systémiques, périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive, sclérose en plaques) soient vaccinées :
  - avec un vaccin fragmenté sans adjuvant,
  - selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
  - en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces personnes ne seront pas vaccinées. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.
- Pour les personnes sous traitements immunosuppresseurs, atteintes de rhumatisme inflammatoire, de maladies inflammatoires chroniques intestinales ou d'autres maladies auto-immunes, la vaccination pourra être réalisée :

- avec un vaccin contenant un adjuvant, après avis de l'équipe médicale qui le suit,
- et selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

o **Personnes infectées par le VIH**

**Le Haut conseil de la santé publique recommande que :**

- pour les personnes présentant une infection par le VIH non contrôlée par le traitement antirétroviral, la vaccination soit réalisée avec un vaccin contenant un adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;
- pour les personnes présentant une infection par le VIH bien contrôlée sous traitement antirétroviral, la vaccination soit réalisée avec un vaccin contenant un adjuvant, selon le même schéma que la population générale ;
- les enfants de moins de 2 ans ayant une infection par le VIH soient vaccinés avec un vaccin fragmenté sans adjuvant. Si le vaccin n'est pas disponible la vaccination de l'entourage immédiat est recommandée.

**Enfin, le Haut Conseil de la santé publique recommande fortement de vacciner l'entourage immédiat des personnes recevant un traitement immunosuppresseur (y compris les transplantés) ou une chimiothérapie ainsi que des personnes ayant un déficit immunitaire héréditaire.**

**Dans les tous les cas où la vaccination avec le vaccin fragmenté sans adjuvant est seulement recommandée, et que ce vaccin n'est pas disponible, il est recommandé de vacciner l'entourage immédiat de ces personnes.**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande que si les personnes atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis sont vaccinées en centre de vaccination, un contact soit pris avec les équipes médicales qui les suivent. Ces personnes seraient idéalement vaccinées par ces équipes elles-mêmes au sein de l'hôpital où elles sont suivies.**

*Pour l'ensemble des recommandations pour les immunodéprimés, lors de la séance du Comité technique des vaccinations, seize membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les seize membres, deux n'ont pas participé. Résultat du vote : sur quatorze votants quatorze voix pour.*

*Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009, onze membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les onze membres, un n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur dix votants dix voix pour.*

**3. Intervalle à respecter entre l'administration d'un vaccin saisonnier et d'un vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v pour les populations auxquelles une double vaccination serait proposée**

La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée selon le programme prévu et appliquée aux personnes à risque ciblées par les recommandations antérieures<sup>10</sup>.

Un intervalle de 21 jours est recommandé entre les injections de vaccin saisonnier et le vaccin dirigé contre le virus pandémique. Les 21 jours correspondent à l'intervalle minimal pour la stabilisation de la réponse immunitaire.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle :

- sa recommandation antérieure d'administrer en premier le vaccin grippal saisonnier et le plus rapidement possible aux sujets pour lesquels cette vaccination est recommandée et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier<sup>11</sup> et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v.

---

<sup>10</sup> Calendrier vaccinal 2009. BEH n° 16-17 du 20 avril 2009 : [http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16\\_17/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm)

<sup>11</sup> Il est rappelé que le schéma pour le vaccin grippal saisonnier en primo-vaccination est de deux doses chez les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés, la seconde dose devant être injectée au moins quatre semaines plus tard.

- si la disponibilité du vaccin pandémique s'avère possible dans un délai inférieur à 3 semaines, l'administration du vaccin pandémique devient prioritaire. Le vaccin saisonnier sera reporté après la dernière dose du vaccin pandémique.
- que les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies<sup>12</sup> en évitant les co-administrations. Cependant, une administration rapprochée est possible avec un délai minimum de 24 heures à respecter entre l'administration de ces vaccins.

**Le Haut Conseil de la santé publique rappelle enfin que :**

- la campagne de vaccination contre le virus pandémique A(H1N1)v devra démarrer le plus rapidement possible, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables ;
- la balance bénéfice-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations périodiques et rapprochées. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, ajout ou retrait de certaines catégories), y compris jusqu'à l'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction de l'évolution des données :
  - épidémiologiques (pourcentage de la population atteinte) et cliniques (fréquence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès, en fonction de l'âge et du terrain) ;
  - de pharmacovigilance (issues du plan national de gestion des risques mis en place par l'Afssaps) ;
  - d'efficacité clinique.

**Le Haut Conseil de la santé publique précise qu'il pourrait être amené à réaliser des ajustements en fonction de nouveaux éléments qui pourraient apparaître.**

## Référence

[1] Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy ? Vaccine (2009), doi:10.1016/J.Vaccine;2009.03.079.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 28 octobre 2009

### Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

---

<sup>12</sup> Cf. avis du HCSP du 7 septembre 2009.



## Annexe 1

### Ministère de la Santé et des Sports

---

#### Direction Générale de la Santé

---

Paris, le 13 octobre 2009

Saisine adressée à  
**Monsieur le Président du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)**  
**pour Monsieur le Président du Comité Technique des Vaccinations (CTV)**

Objet : Stratégie de vaccination contre le virus A(H1N1)v pour les femmes enceintes.

Monsieur le Président,

Dans votre avis du 2 octobre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v, vous indiquez, en page 3 : « À ce jour, le Haut Conseil de la santé publique estime que la balance bénéfice-risque est en faveur du démarrage de la vaccination en commençant par les professionnels de santé et les populations identifiées en priorité 1.

*Le Haut Conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant pour : les enfants âgés de 6 mois à 23 mois, les femmes enceintes, les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux).*

*Il rappelle toutefois que la balance bénéfice-risque de l'administration d'un vaccin avec adjuvant à ces catégories de population devra être réévaluée en fonction des données à venir d'immunogénicité des vaccins sans adjuvant, des données à venir d'immunogénicité et de tolérance des vaccins avec adjuvant, ainsi que de l'évolution des caractéristiques cliniques de la grippe pandémique.*

*En cas d'indisponibilité d'un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le Haut Conseil de la santé publique recommande d'utiliser un vaccin avec adjuvant : pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque, pour les personnes transplantés médullaires.*

*Les recommandations concernant les autres types de transplantation seront émises après consultation des sociétés savantes concernées.*

*Cette recommandation d'utilisation d'un vaccin avec adjuvant au lieu d'un vaccin sans adjuvant sera élaborée en fonction de l'évolution des données épidémiologiques notamment au moment de la livraison des premiers vaccins. »...*

Compte tenu des éléments nouveaux suivants concernant :

- Le point de situation épidémiologique réalisé par l'Institut de veille sanitaire, en date du 6 octobre 2009 ;

- La fixation du démarrage de la campagne de vaccination contre le virus grippal A(H1N1)v dans les établissements de santé avec un vaccin adjuvé à partir du 19 octobre prochain, certaines des professionnelles concernées pouvant être enceintes ;
- La possibilité de pouvoir disposer, à partir du 20 novembre prochain, d'un vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, fragmenté et non adjuvé, et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché selon une procédure décentralisée ;

je vous demande de bien vouloir me faire part de vos recommandations de vaccination concernant les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, en indiquant notamment :

- dans quels cas vous recommandez la vaccination pour ces femmes enceintes avec le vaccin adjuvé dès le 19 octobre ;
- dans quels cas vous recommandez d'attendre, pour la vaccination de ces femmes enceintes, un vaccin fragmenté non adjuvé, la disponibilité de celui-ci n'étant possible qu'à partir du 20 novembre.

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir examiner cette saisine dans les plus brefs délais, si possible demain et au plus tard mercredi matin.

Pr Didier Houssin

## Annexe 2

### Ordre de priorité pour la vaccination contre la grippe A(H1N1)2009

Le Haut Conseil de la santé publique maintient son avis du 7 septembre 2009 :

- Pour le vaccin grippal saisonnier, le HCSP confirme les recommandations existantes<sup>13</sup>.
- Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, il recommande de vacciner en priorité :
  - Les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque.  
L'objectif est de les protéger, de protéger le système de prise en charge des malades, d'éviter de transmettre le virus à des patients vulnérables et des flambées nosocomiales.
  - Ainsi que, par ordre de priorité, les groupes de population détaillés dans le tableau suivant :

| Groupes de population                                                                                                                                                                                                                             | Priorité | Objectifs                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Femmes enceintes à partir du début du 2 <sup>e</sup> trimestre                                                                                                                                                                                    | 1        | Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse                        |
| Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque                                                                                                                                                                                              | 1        | Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4) |
| Entourage des nourrissons de moins de 6 mois (c'est-à-dire parents, fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant incluant le personnel de la petite enfance en charge de ces nourrissons : stratégie de « cocooning »)* | 1        | Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois qui ne peuvent pas être vaccinés                      |
| Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque                                                                                                                                                                                                  | 2        | Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des personnes atteintes de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)  |
| Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque**                                                                                                                                                                                            | 3        | Réduire le risque de formes graves et de décès (cf. annexe 4)                                                                                |
| Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque                                                                                                                                                                                              | 3        | Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès                                                                            |
| Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque***                                                                                                                                                                                                 | 4        | Réduire la transmission                                                                                                                      |
| Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque                                                                                                                                                                                              | 5        | Réduire le risque de formes graves et de décès                                                                                               |

\*La mise en priorité 1 de cette catégorie de population repose sur l'existence d'un sur-risque de décès en période d'exposition aux virus de la grippe saisonnière. Les données actuellement disponibles provenant des pays ayant déjà connu une vague épidémique à virus A(H1N1) ne confirment pas cette hypothèse. Toutefois, une incertitude demeure sur le risque potentiel de sévérité accrue de la grippe pandémique A(H1N1)2009 en période hivernale dans les pays de l'hémisphère nord du fait d'une co-circulation virale avec le virus respiratoire syncytial (VRS), les parainfluenzavirus et le rhinovirus.

\*\*La plus faible incidence de grippe A(H1N1)2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré une létalité importante parmi elle, fait qu'à ce jour cette population contribue très faiblement aux décès. Cependant, la co-circulation de plusieurs agents infectieux au moment du pic de la pandémie (pneumocoque, VRS...) pourrait conduire à une mortalité accrue dans cette tranche d'âge entraînant une modification des priorités de vaccination.

\*\*\*En fonction des circonstances épidémiologiques et de la disponibilité des vaccins pandémiques (si l'objectif est de contribuer à freiner la dynamique épidémique), ce groupe est susceptible d'être considéré avec un ordre de priorité plus élevé.

<sup>13</sup> Calendrier vaccinal 2009 - BEH n° 16-17 du 20 avril 2009 : [http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16\\_17/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm)

### Annexe 3

#### Avis du Committee for medicinal products for human (CHMP) et résumé des caractéristiques des produits

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/spc/emea-spc-h385fr.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/D-H1N1%20single%20PDFs/SPC/emea-spc-h832pu17fr.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/62290809en.pdf>

#### Vaccins contre la grippe A(H1N1)2009 ayant obtenu une AMM ou un avis favorable du Committee for Medicinal Products for human Use (CHMP)

|                                   | Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml) |                        |                                |          | Schéma de vaccination                  |                                                                         | Point de développement   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                   | Type de vaccins                                       | Souches                | Quantité d'hémagglutinine (HA) | Adjuvant |                                        |                                                                         |                          |
| <b>FOCETRIA Novartis Vaccines</b> | antigènes de surface cultivé sur œuf                  | A/<br>X-179A from NYMC | 7.5 microgrammes pour 0,5 ml   | MF59C.1  | Adultes 18-60 ans <sup>14</sup>        | 2 doses de 0,5 ml – J0-J21                                              | AMM<br>29 septembre 2009 |
|                                   |                                                       |                        |                                |          | Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans | 2 doses de 0,5 ml – J0-J21                                              |                          |
|                                   |                                                       |                        |                                |          | Enfants de moins de 6 mois             | Non recommandée                                                         |                          |
| <b>PANDEMRIXGSK</b>               | virion fragmenté cultivé sur œuf                      | A/<br>X-179A from NYMC | 3,75 microgrammes pour 0,5 ml  | AS03     | Adultes 18-60 ans                      | De préférence 2 doses de 0,5 ml – J0-J21<br>Possibilité une dose unique | AMM<br>29 septembre 2009 |
|                                   |                                                       |                        |                                |          | Adultes de plus de 60 ans              | 2 doses de 0,5 ml – J0-J21                                              |                          |
|                                   |                                                       |                        |                                |          | Enfants/adolescents de 10 à 17 ans     | De préférence 2 doses de 0,5 ml – J0-J21<br>Possibilité une dose unique |                          |
|                                   |                                                       |                        |                                |          | Enfants de 3 à 9 ans                   | 2 doses de 0,25 ml – J0-J21 (moitié dose adultes)                       |                          |
|                                   |                                                       |                        |                                |          | Enfants de 6 mois à 3 ans              | 2 doses de 0,25 ml – J0-J21 (moitié dose adultes)                       |                          |
|                                   |                                                       |                        |                                |          | Enfants de moins de 6 mois             | Non recommandée                                                         |                          |

<sup>14</sup> Les nouvelles données d'immunogénicité sont satisfaisantes pour l'utilisation d'une dose chez l'adulte sain.

|                        |                                               |                     |                                 |      |                                           |                            |                                                              |
|------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|------|-------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>CELVAPAN Baxter</b> | virion entier<br>cultivé sur<br>cellules Vero | A/california/7/2009 | 7.5 microgrammes<br>pour 0,5 ml | Sans | Adultes 18-60 ans                         | 2 doses de 0,5 ml – J0-J21 | Avis favorable<br>du CHMP<br>1 <sup>er</sup> octobre<br>2009 |
|                        |                                               |                     |                                 |      | Enfants/adolescents<br>de 6 mois à 17 ans | 2 doses de 0,5 ml – J0-J21 |                                                              |
|                        |                                               |                     |                                 |      | Enfants de moins de<br>6 mois             | Non recommandée            |                                                              |

### Etat des lieux du développement des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1) en septembre 2009

|                                   | Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml) |                        |                                  |          |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|----------|
|                                   | Type de vaccins                                       | Souches                | Quantité d'hémagglutinine (HA)   | Adjuvant |
| <b>HUMENZA<br/>Sanofi Pasteur</b> | virion fragmenté<br>cultivé sur œuf                   | A/<br>X-179A from NYMC | 3,75 microgrammes<br>pour 0,5 ml | ASF03    |
| <b>PANENZA<br/>Sanofi Pasteur</b> | virion fragmenté<br>cultivé sur œuf                   | A/<br>X-179A from NYMC | 15 microgrammes<br>pour 0,5 ml   | Sans     |
| <b>Q-Pan H1N1<br/>GSK</b>         | virion fragmenté<br>cultivé sur œuf                   | A/<br>X-179A from NYMC | 3,75 microgrammes<br>pour 0,5 ml | AS03     |
| <b>CELTURA</b>                    | virion entier<br>cultivé sur cellules                 |                        |                                  | MF59C.1  |



## Annexe 4

### Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v

- Enfants de moins de 2 ans, atteints d'une des pathologies suivantes<sup>15</sup>:
  - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques),
  - cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative,
  - prématurés d'âge gestationnel < 32 SA,
  - mucoviscidose,
  - malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique,
  - pathologie pulmonaire interstitielle chronique,
  - pathologie neuromusculaire,
  - anomalies acquises ou congénitales de l'immunité ;
- Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;
- Femmes enceintes, en particulier à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse ;
- Personnes, y compris femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
  - néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
  - accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
  - maladies métaboliques à risque d'être décompensées par une infection aiguë y compris diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
  - immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles et traitement immunosuppresseur.

<sup>15</sup> Les facteurs de risque de grippe grave ont été définis à partir des recommandations de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) et de celles de la Fédération française des pédiatres néonatalogues pour la prescription du Synagis®.

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PANENZA, suspension injectable en flacon multidose**

**Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion fragmenté, inactivé)**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Virus de la grippe\* fragmenté, inactivé, contenant un antigène équivalent à :

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (NYMC X-179A)..... 15 microgrammes\*\*  
par dose de 0,5 ml

\* cultivé sur œufs

\*\* exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et à la décision de l'Union Européenne pour la pandémie.

Réceptif multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipients :

Chaque dose de 0,5 ml contient 45 microgrammes de thiomersal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Liquide incolore, limpide à opalescent.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée (voir rubriques 4.2 et 5.1).  
Le vaccin grippal pandémique doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Ce vaccin pandémique a été autorisé sur la base des données limitées obtenues avec le vaccin contenant l'antigène (H1N1)v. La rubrique « Données Cliniques » sera mise à jour en fonction des nouvelles données disponibles.

##### **Adultes jusqu'à 60 ans, adolescents et enfants à partir de 9 ans :**

Une dose (0,5 ml) remplit les critères d'immunogénicité requis pour les vaccins pandémiques.

Une deuxième dose pourra être donnée, avec un intervalle d'au moins 3 semaines après la première dose. La nécessité d'une seconde dose n'a pas été établie.

##### **Personnes âgées (>60 ans) :**

Une dose (0,5 ml) est administrée à une date déterminée.

Une deuxième dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines.

##### **Enfants de 3 à 8 ans :**

Une dose (0,5 ml) est administrée à une date déterminée.

Une deuxième dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines.

### **Enfants de 6 à 35 mois :**

Une demi-dose (0,25 ml) est administrée à une date déterminée.

Une deuxième demi-dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines.

### **Enfants de moins de 6 mois :**

PANENZA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 mois.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Lorsque PANENZA est utilisé pour la première dose, il est recommandé de terminer le schéma de vaccination avec PANENZA.

### **Mode d'administration**

L'administration doit se faire par injection intramusculaire (IM), de préférence dans la région deltoïde.

## **4.3. Contre-indications**

Antécédents de réaction anaphylactique (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des constituants de ce vaccin (voir rubriques 2 et 6.1), à l'ovalbumine ou à toute autre protéine d'œuf, aux protéines de poulet, à la néomycine, à l'octoxinol-9 et au formaldéhyde. En cas de pandémie, si une vaccination est considérée nécessaire, un équipement de réanimation doit être disponible immédiatement en cas de besoin.

Voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des précautions sont nécessaires lors de l'administration de ce vaccin aux personnes présentant une hypersensibilité (autre qu'un antécédent de réaction anaphylactique) connue soit à l'un des constituants de ce vaccin (voir rubriques 2 et 6.1), y compris le thiomersal, soit à l'ovalbumine ou à toute autre protéine d'œuf, aux protéines de poulet, à la néomycine, à l'octoxinol-9 et au formaldéhyde.

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

Si la situation pandémique le permet, la vaccination devra être reportée chez les patients présentant une maladie fébrile sévère ou une infection aiguë.

PANENZA ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Il n'y a pas de données spécifiques concernant l'utilisation de PANENZA par voie sous-cutanée. Cependant, chez les patients présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, l'administration de PANENZA peut être envisagée par voie sous-cutanée comme alternative à la voie intramusculaire.

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 toutes les personnes vaccinées (voir rubrique 5.1).

Il n'y a pas de données de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger PANENZA avec d'autres vaccins pandémiques H1N1.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'existe pas de données sur la co-administration de PANENZA avec d'autres vaccins.

Cependant, si la co-administration avec un autre vaccin est indiquée, les injections doivent se faire sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

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

Après une vaccination antigrippale, il a été observé des résultats faussement positifs aux tests sérologiques réalisés par la méthode ELISA pour détecter des anticorps contre le VIH-1, le virus de l'hépatite C et plus particulièrement le HTLV-1. L'utilisation de la technique Western blot pourrait infirmer ces résultats faussement positifs et confirmer les vrais résultats. Ces réactions faussement positives pourraient être dues à la réponse en IgM induite par le vaccin.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation de PANENZA au cours de la grossesse. Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux saisonniers inactivés et sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations ou de toxicité fœtale ou néonatale. PANENZA peut être utilisé chez la femme enceinte quel que soit le stade de la grossesse si la vaccination est jugée nécessaire.

PANENZA peut être utilisé pendant l'allaitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il est peu probable que le vaccin produise un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

##### **Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

###### Adultes et personnes âgées :

Au cours d'un essai clinique en ouvert, deux doses (0,5 ml) de PANENZA ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à 101 adultes et 45 personnes âgées. La tolérance a été évaluée après chaque administration.

Des réactions locales et systémiques sont survenues dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin. La sévérité de ces réactions allait du grade 1 (légère) au grade 2 (modérée). Ces réactions ont en général disparu spontanément dans les 1 à 3 jours après leur apparition.

Les réactions les plus fréquentes étaient : céphalées, myalgies et douleur au site d'injection.

Les réactions étaient généralement plus fréquentes chez les adultes que chez les personnes âgées.

Les données ci-dessous résument les fréquences des effets indésirables rapportés après chacune des vaccinations en utilisant la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Système organe                                          | Très fréquent                                 | Fréquent                                                                                | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----------|------------------------|
| Affections du système nerveux                           | Céphalées                                     |                                                                                         |              |      |           |                        |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Myalgies                                      |                                                                                         |              |      |           |                        |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Réaction locale : douleur au site d'injection | Malaise, frissons, fièvre, Réactions locales : érythème, gonflement au site d'injection |              |      |           |                        |

###### Enfants et adolescents (de 3 à 17 ans) :

Au cours d'un essai clinique en ouvert, deux doses (0,5 ml) de PANENZA ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à 51 enfants de 3 à 8 ans et 52 adolescents de 9 à 17 ans. La tolérance a été évaluée après chaque administration.

Des réactions locales et systémiques sont survenues dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin. La sévérité de ces réactions allait du grade 1 (légère) au grade 2 (modérée). Ces réactions ont en général disparu spontanément dans les 1 à 3 jours après leur apparition.

Chez les enfants de 3 à 8 ans, les réactions les plus fréquentes étaient : douleur au site d'injection, céphalées et malaise.

Chez les adolescents de 9 à 17 ans, les réactions les plus fréquentes étaient : douleur au site d'injection et céphalées.

Les réactions étaient généralement plus fréquentes chez les enfants et les adolescents que chez les adultes et les personnes âgées.

Les données ci-dessous résument les fréquences des effets indésirables rapportés après chacune des vaccinations :

| Système organe                                          | Très fréquent                                                                | Fréquent                                                                          | Peu fréquent | Rare | Très rare |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----------|
| Affections du système nerveux                           | Céphalées                                                                    |                                                                                   |              |      |           |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Myalgies                                                                     |                                                                                   |              |      |           |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Malaise, frissons, Réactions locales : douleur, érythème au site d'injection | Fièvre, Réactions locales : gonflement, induration, ecchymose au site d'injection |              |      |           |

#### Enfants de 6 à 35 mois :

Au cours d'un essai clinique en ouvert, deux demi-doses (0,25 ml) de PANENZA ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à 61 enfants de 6 à 23 mois et à 40 enfants de 24 à 35 mois.

La tolérance a été évaluée après la première dose.

Des réactions locales et systémiques sont survenues dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin.

Chez les enfants de 6 à 23 mois, les réactions les plus fréquentes étaient : érythème au site d'injection et irritabilité.

Chez les enfants de 24 à 35 mois, les réactions les plus fréquentes étaient : douleur au site d'injection et malaise.

Les données ci-dessous résument les fréquences des effets indésirables rapportés après la première dose chez 61 enfants de 6 à 23 mois :

| Système organe                                          | Très fréquent                                                               | Fréquent                                                                            | Peu fréquent | Rare | Très rare |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----------|
| Affections du système nerveux                           | Somnolence                                                                  |                                                                                     |              |      |           |
| Affections psychiatriques                               | Pleurs anormaux                                                             |                                                                                     |              |      |           |
| Affections gastro-intestinales                          |                                                                             | Vomissements                                                                        |              |      |           |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition              | Perte d'appétit                                                             |                                                                                     |              |      |           |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Irritabilité, Réactions locales : sensibilité, érythème au site d'injection | Fièvre<br>Réactions locales : gonflement, induration, ecchymose au site d'injection |              |      |           |

Les données ci-dessous résument les fréquences des effets indésirables rapportés après la première dose chez 40 enfants de 24 à 35 mois :

| Système organe                                          | Très fréquent                                                                | Fréquent                                                                            | Peu fréquent | Rare | Très rare |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----------|
| Affections du système nerveux                           |                                                                              | Céphalées                                                                           |              |      |           |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Myalgies                                                                     |                                                                                     |              |      |           |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Malaise, frissons, Réactions locales : douleur, érythème au site d'injection | Fièvre<br>Réactions locales : gonflement, induration, ecchymose au site d'injection |              |      |           |

#### Effets indésirables issus de la surveillance après commercialisation

Il n'existe pas de données de tolérance sur l'expérience après commercialisation de PANENZA.

Cependant, au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins trivalents saisonniers, les effets indésirables suivants ont été rapportés très rarement, même si leur incidence ne peut être précisément calculée :

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire.

#### **Affections du système immunitaire :**

Réactions allergiques conduisant à un choc dans de rares cas, angioedème.

#### **Affections du système nerveux :**

Néuralgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite, névrite ou syndrome de Guillain-Barré.

#### **Affections vasculaires :**

Vascularite associée, dans de très rares cas, à une atteinte rénale transitoire.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire et rash non spécifique.

Ce médicament contient du thiomersal (composé organomercurel) utilisé comme conservateur. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

#### 4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre la grippe, code ATC : J07BB02.

Cette rubrique décrit l'expérience clinique avec PANENZA suivant l'administration d'une ou deux doses du vaccin à 3 semaines d'intervalle.

##### Adultes et personnes âgées :

Au cours d'un essai clinique, l'immunogénicité a été évaluée 21 jours après chaque injection de PANENZA chez 101 adultes et 45 personnes âgées.

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion [méthodes d'inhibition de l'hémagglutination (IH) et séroneutralisation (SN)] étaient les suivants :

|                                                        | Adultes<br>(18 à 60 ans)<br>N = 101           |                                               | Personnes âgées<br>(plus de 60 ans)<br>N = 45 |                                               |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                        | 21 jours<br>après la 1 <sup>ère</sup><br>dose | 21 jours<br>après la 2 <sup>nde</sup><br>dose | 21 jours<br>après la 1 <sup>ère</sup><br>dose | 21 jours<br>après la 2 <sup>nde</sup><br>dose |
| <b>Méthode d'inhibition de l'hémagglutination (IH)</b> |                                               |                                               |                                               |                                               |
| Taux de séroprotection * %<br>[95% CI]                 | 93,0 %<br>[86,1 ; 97,1]                       | 98,0 %<br>[93,0 ; 99,8]                       | 83,7 %<br>[69,3 ; 93,2]                       | 95,3 %<br>[84,2 ; 99,4]                       |
| Taux de séroconversion ** %<br>[95% CI]                | 92,0 %<br>[84,8 ; 96,5]                       | 96,0 %<br>[90,2 ; 98,9]                       | 81,4 %<br>[66,6 ; 91,6]                       | 90,7 %<br>[77,9 ; 97,4]                       |
| Facteur de séroconversion ***<br>[95% CI]              | 48,7<br>[35,6 ; 66,5]                         | 58,7<br>[45,0 ; 76,7]                         | 18,5<br>[11,7 ; 29,3]                         | 28,1<br>[18,5 ; 42,8]                         |
| <b>Méthode de séroneutralisation (SN)</b>              |                                               |                                               |                                               |                                               |
| Multiplication par 4**** %<br>[95% CI]                 | 96,0 %<br>[90,1 ; 98,9]                       | 97,0 %<br>[91,5 ; 99,4]                       | 88,6 %<br>[75,4 ; 96,2]                       | 86,4 %<br>[72,6 ; 94,8]                       |

Pour les anticorps anti-HA chez les adultes et les personnes âgées, mesurés par la méthode d'IH

\* Proportion de sujets ayant atteint un titre post-vaccinal  $\geq 40$  (1/dil)

\*\* Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal  $< 10$  (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal  $\geq 40$  (1/dil) et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal  $\geq 10$  (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

\*\*\* Moyenne géométrique des rapports individuels (titres pré-/post-vaccinaux).

Pour les anticorps anti-HA chez les adultes et les personnes âgées, mesurés par la méthode SN

\*\*\*\* Proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

##### Enfants et adolescents (de 3 à 17 ans) :

Au cours d'un essai clinique, l'immunogénicité a été évaluée 21 jours après chaque injection de PANENZA chez 52 enfants de 3 à 8 ans et 52 adolescents de 9 à 17 ans.

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion (méthodes IH et SN) étaient les suivants :

|                                                        | Enfants<br>(de 3 à 8 ans)<br>N = 52           |                                               | Adolescents<br>(de 9 à 17 ans)<br>N = 52      |                                               |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                        | 21 jours<br>après la 1 <sup>ère</sup><br>dose | 21 jours<br>après la 2 <sup>nde</sup><br>dose | 21 jours<br>après la 1 <sup>ère</sup><br>dose | 21 jours<br>après la 2 <sup>nde</sup><br>dose |
| <b>Méthode d'inhibition de l'hémagglutination (IH)</b> |                                               |                                               |                                               |                                               |
| Taux de séroprotection* %<br>[95% CI]                  | 94,0 %<br>[83,5 ; 98,7]                       | 100,0 %<br>[92,9 ; 100,0]                     | 98,1 %<br>[89,7 ; 100,0]                      | 100,0 %<br>[93,2 ; 100,0]                     |
| Taux de séroconversion** %<br>[95% CI]                 | 94,0 %<br>[83,5 ; 98,7]                       | 100,0 %<br>[92,9 ; 100,0]                     | 98,1 %<br>[89,7 ; 100,0]                      | 100,0 %<br>[93,2 ; 100,0]                     |
| Facteur de séroconversion***<br>[95% CI]               | 35<br>[24,0 ; 51,1]                           | 163<br>[119 ; 223]                            | 125<br>[81,9 ; 190]                           | 238<br>[179 ; 316]                            |
| <b>Méthode de séroneutralisation (SN)</b>              |                                               |                                               |                                               |                                               |
| Multiplication par 4**** %<br>[95% CI]                 | 96,0 %<br>[86,3 ; 99,5]                       | 100,0 %<br>[92,9 ; 100,0]                     | 100,0 %<br>[93,2 ; 100,0]                     | 100,0 %<br>[93,2 ; 100,0]                     |

Pour les anticorps anti-HA chez les enfants et les adolescents, mesurés par la méthode d'IH

\* Proportion de sujets ayant atteint un titre post-vaccinal  $\geq 40$  (1/dil)

\*\* Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal  $< 10$  (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal  $\geq 40$  (1/dil) et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal  $\geq 10$  (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

\*\*\* Moyenne géométrique des rapports individuels (titres pré-/post-vaccinaux).

Pour les anticorps anti-HA chez les enfants et les adolescents, mesurés par la méthode SN

\*\*\*\* Proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

#### Enfants de 6 à 35 mois :

Au cours d'un essai clinique en ouvert, deux demi-doses (0,25 ml) de PANENZA ont été administrées à 3 semaines d'intervalle chez 101 enfants de 6 à 35 mois. L'immunogénicité a été évaluée 21 jours après une demi-dose (0,25 ml) de PANENZA.

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion (méthodes IH et SN) étaient les suivants :

|                                                        | Enfants de 6 à<br>11 mois<br>N= 51 | Enfants de 12 à<br>35 mois<br>N= 50 | Tous<br>(Enfants de<br>6 à 35 mois)<br>N= 101 |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Méthode d'inhibition de l'hémagglutination (IH)</b> |                                    |                                     |                                               |
| Taux de séroprotection* %<br>[95% CI]                  | 32,7 %<br>[19,9; 47,5]             | 34,0 %<br>[20,9; 49,3]              | 33,3 %<br>[24,0; 43,7]                        |
| Taux de séroconversion** %<br>[95% CI]                 | 32,7 %<br>[19,9; 47,5]             | 34,0 %<br>[20,9; 49,3]              | 33,3 %<br>[24,0; 43,7]                        |
| Facteur de séroconversion***<br>[95% CI]               | 3,67<br>[2,82; 4,79]               | 5,66<br>[3,96; 8,08]                | 4,54<br>[3,64; 5,66]                          |
| <b>Méthode de séroneutralisation (SN)</b>              |                                    |                                     |                                               |
| Multiplication par 4**** %<br>[95% CI]                 | 77,6 %<br>[63,4; 88,2]             | 85,1 %<br>[71,7; 93,8]              | 81,3 %<br>[72,0; 88,5]                        |

Pour les anticorps anti-HA chez les enfants, mesurés par la méthode d'IH

\* Proportion de sujets ayant atteint un titre post-vaccinal  $\geq 40$  (1/dil)

\*\* Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal  $< 10$  (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal  $\geq 40$  (1/dil) et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal  $\geq 10$  (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

\*\*\* Moyenne géométrique des rapports individuels (titres pré-/post-vaccinaux).

Pour les anticorps anti-HA chez les enfants, mesurés par la méthode SN

\*\*\*\* Proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

Il n'y a pas de données comparant une dose et deux doses en terme de persistance des anticorps.



#### Informations issues des études non-cliniques

Une étude d'épreuve chez le furet montre une protection vaccinale similaire après une ou deux injections avec la dose utilisée chez l'homme sur les données de l'examen macroscopique des poumons, de la perte de poids (indicateur de la maladie après exposition) et de la charge virale pulmonaire.

La capacité d'une ou deux doses de PANENZA à protéger les furets contre l'infection pulmonaire a été évaluée. Des groupes de 7 furets ont été immunisés par voie intramusculaire (IM) soit avec une dose humaine de PANENZA, soit avec deux doses à trois semaines d'intervalle et ont été comparés à un groupe témoin. Quatre semaines après la dernière administration du vaccin, les furets ont été exposés à la souche homologue de type sauvage A/H1N1/Netherlands/602/2009 par voie intratrachéale.

L'administration d'une seule dose humaine de PANENZA a induit des anticorps mesurés par IH et MN (microneutralisation) contre la souche vaccinale et un schéma à deux doses a augmenté d'au moins 3,4 les titres en anticorps IH et MN. Une perte de poids moyenne de 20 % a été observée dans le groupe témoin 4 jours après l'infection. Cette perte de poids a été réduite à  $\leq 10$  % chez les animaux ayant reçu 1 ou 2 doses de PANENZA. Quatre jours après l'exposition, dans le groupe témoin, les poumons ont été atteints dans 34 % des cas et les lésions pulmonaires étaient associées à des niveaux élevés de réplication virale dans le tissu pulmonaire ( $\geq 4,7$  TCID<sub>50</sub>/g tissu).

Chez les furets ayant reçu une ou deux doses de PANENZA, une réduction significative des lésions pulmonaires (respectivement 7 et 3 % des poumons affectés) et de la charge virale pulmonaire (réduction de 2 ou 3 log<sub>10</sub>) a été obtenue.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données obtenues chez les animaux avec des vaccins grippaux saisonniers multidose inactivés et sans adjuvant (contenant du thiomersal à 45 µg/dose, utilisé comme conservateur) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de tolérance locale et de toxicité à doses répétées.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1. Liste des excipients**

Thiomersal  
Chlorure de sodium  
Chlorure de potassium  
Phosphate disodique dihydraté  
Phosphate monopotassique  
Eau pour préparations injectables

## **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**

1 an.

Après première ouverture : utiliser dans les 7 jours si conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation après ouverture, voir la rubrique 6.3.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml (10 doses de 0,5 ml) de suspension en flacon (verre de type I) avec bouchon (halobutyl) - Boîte de 10 flacons.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Il est nécessaire de respecter les bonnes pratiques d'asepsie à toutes les étapes de la manipulation.

Avant l'injection, le vaccin doit être amené à température ambiante en faisant tourner délicatement le flacon entre les mains (pas plus de 5 minutes).

Agiter avant chaque utilisation.

Chaque dose de vaccin doit être prélevée avec une nouvelle seringue pour injection et administrée par voie intramusculaire.

Après la première ouverture, le vaccin contenu dans le flacon doit être utilisé dans les 7 jours.

Pour faciliter la traçabilité et l'élimination au moment opportun des flacons multidose, il est suggéré d'écrire clairement la date d'ouverture du flacon sur l'étiquette.

Les flacons multidose partiellement utilisés doivent être maintenus à la température requise, c'est-à-dire entre 2°C et 8°C (ne jamais mettre le produit au congélateur).

Un flacon multidose partiellement utilisé doit être immédiatement jeté si :

- le prélèvement stérile de la dose n'a pas été strictement observé.
- on suspecte le flacon partiellement utilisé d'avoir été contaminé.
- il existe une preuve visible de contamination, telle qu'un changement d'aspect.

Afin de garder la traçabilité du produit reçu par chaque vacciné, le nom du vaccin et le numéro de lot doivent être enregistrés sur support papier ou électronique.

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

**SANOFI PASTEUR**

2, AVENUE PONT PASTEUR

69007 LYON

FRANCE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 399 257-4 ou 34009 399 257 4 5 : 5 ml (10 doses de 0,5 ml) de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (halobutyl) - boîte de 10 flacons.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**PANENZA, suspension injectable en flacon multidose**  
**Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion fragmenté, inactivé)**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser 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 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.

#### Sommaire notice

##### Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que PANENZA en flacon multidose et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PANENZA en flacon multidose ?
3. Comment utiliser PANENZA en flacon multidose ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PANENZA en flacon multidose ?
6. Informations supplémentaires.

## 1. QU'EST-CE QUE PANENZA EN FLACON MULTIDOSE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Classe pharmacothérapeutique

Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre la grippe.

#### Indications thérapeutiques

PANENZA est un vaccin contre une grippe pandémique.

Une grippe pandémique est un type de grippe qui apparaît toutes les quelques décennies et qui se répand rapidement à travers le monde. Les symptômes (signes) d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe ordinaire mais 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.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER PANENZA EN FLACON MULTIDOSE ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

### *Contre-indications*

#### **Ne prenez jamais PANENZA :**

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de PANENZA (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, néomycine, octoxinol-9, formaldéhyde. Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire ou 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 avant de recevoir ce vaccin.

### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

#### **Faites attention avec PANENZA :**

- si vous avez présenté une réaction allergique, autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital, à un composant du vaccin, au thiomersal, à l'œuf, aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, à la néomycine, à l'octoxinol-9, au formaldéhyde (voir rubrique 6 « Informations supplémentaires »),
- si vous avez une infection sévère avec une température élevée (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, votre vaccination sera généralement 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 PANENZA,
- si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec PANENZA, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné avec PANENZA,
- comme tous les vaccins, PANENZA peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées.

Dans tous ces cas, PARLEZ-EN A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE INFIRMIER(E), car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou devrait être retardée.

### *Interactions avec d'autres médicaments*

#### **Prise ou utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou si vous avez reçu récemment tout autre vaccin, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Il n'existe pas de données sur l'administration du vaccin PANENZA en même temps que d'autres vaccins.

Cependant, si cela ne peut être évité, l'autre vaccin devra être injecté dans l'autre membre. Dans ce cas, vous devez savoir que les effets indésirables peuvent être plus intenses.

### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Sans objet.

### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

#### **Grossesse et allaitement**

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, ou si vous pensez l'être, ou bien si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez. Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si vous devez recevoir PANENZA.

### *Sportifs*

Sans objet.

## *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Il est peu probable que le vaccin ait un effet sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

## *Liste des excipients à effet notoire*

### **Informations importantes concernant certains composants de PANENZA**

Ce médicament contient du thiomersal utilisé comme conservateur et il est possible que vous présentiez une réaction allergique.

Veillez dire à votre médecin si vous souffrez d'allergies.

## **3. COMMENT UTILISER PANENZA EN FLACON MULTIDOSE ?**

### *Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

#### **Posologie**

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

Le vaccin sera injecté dans un muscle (habituellement dans le haut du bras).

Adultes jusqu'à 60 ans, adolescents et enfants à partir de 9 ans :

Une dose (0,5 ml).

Une deuxième dose pourra être administrée avec un intervalle d'au moins 3 semaines après la première dose.

Personnes âgées (> 60 ans) :

Une dose (0,5 ml) est administrée à une date déterminée.

Une deuxième dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines.

Enfants de 3 à 8 ans :

Une dose (0,5 ml) est administrée à une date déterminée.

Une deuxième dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines.

Enfants de 6 à 35 mois :

Une demi-dose (0,25 ml) est administrée à une date déterminée.

Une deuxième demi-dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines.

Enfants de moins de 6 mois :

PANENZA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 mois.

Lorsque PANENZA est utilisé pour la première dose, il est recommandé d'utiliser PANENZA (et non un autre vaccin contre H1N1) pour terminer le schéma de vaccination.

### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Sans objet.

### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Sans objet.

### *Risque de syndrome de sevrage*

Sans objet.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

##### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, PANENZA est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Des réactions allergiques peuvent survenir après une vaccination, dans de rares cas celles-ci peuvent conduire à un choc. Les médecins sont informés de cette possibilité et disposent de traitements d'urgence pour de tels cas.

La fréquence d'effets indésirables possibles listée ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Très fréquent (affecte plus d'1 personne sur 10)

Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100)

Peu fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 1000)

Rare (affecte 1 à 10 personnes sur 10 000)

Très rare (affecte moins d'1 personne sur 10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au cours d'une étude clinique conduite chez des adultes et des personnes âgées, les effets indésirables suivants ont été observés :

##### Très fréquent :

- maux de tête, douleur musculaire,
- douleur au site d'injection.

##### Fréquent :

- sensation générale de malaise, frissons, fièvre,
- au site d'injection : rougeur, gonflement.

Ces effets indésirables ont en général disparu sans traitement dans les 1 à 3 jours après leur apparition.

Au cours d'une étude clinique conduite chez des enfants et des adolescents (de 24 mois à 17 ans), les effets indésirables suivants ont été observés :

##### Très fréquent :

- maux de tête, douleur musculaire,
- sensation générale de malaise, frissons,
- au site d'injection : douleur, rougeur.

##### Fréquent :

- fièvre,
- au site d'injection : gonflement, durcissement, bleu.

Ces effets indésirables ont en général disparu sans traitement dans les 1 à 3 jours après leur apparition.

Au cours d'une étude clinique conduite chez des enfants (de 6 à 23 mois), les effets indésirables suivants ont été observés :

##### Très fréquent :

- somnolence,
- pleurs anormaux,
- perte d'appétit,
- irritabilité,
- au site d'injection : douleur, rougeur.

##### Fréquent :

- vomissement,
- fièvre,
- au site d'injection : gonflement, durcissement, bleu.

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 sont susceptibles de survenir avec PANENZA.

##### Très rare :

- réactions cutanées pouvant s'étendre sur tout le corps, y compris des démangeaisons (prurit, urticaire), ou une éruption.
- effets secondaires liés au système nerveux central :
  - o douleur située sur le trajet du nerf (névralgie),
  - o différences dans la perception des sensations du toucher, de la douleur, du chaud et du froid (paresthésie),
  - o convulsions associées à de la fièvre,
  - o troubles neurologiques pouvant se traduire par une raideur du cou, de la confusion, des engourdissements, des douleurs et des faiblesses des membres, une perte de l'équilibre, une perte des réflexes, une paralysie partielle ou totale du corps (encéphalomyélite, névrite, syndrome de Guillain-Barré).
- réduction temporaire du nombre de certains éléments du sang appelés plaquettes ; un faible nombre de celles-ci peut se traduire par des bleus ou des saignements excessifs (thrombocytopénie transitoire), gonflement temporaire des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne (lymphadénopathie transitoire).
- réactions allergiques :
  - o conduisant dans de rares cas au choc (incapacité du système circulatoire à maintenir une circulation sanguine suffisante au niveau des différents organes entraînant une urgence médicale),
  - o y compris, dans de très rares cas, un gonflement généralement situé au niveau de la tête et du cou, incluant le visage, les lèvres, la langue, la gorge ou situé au niveau de toute autre partie du corps (angioœdème).
- inflammation des vaisseaux (vascularites) pouvant se traduire par des éruptions cutanées et, dans de très rares cas, par des problèmes rénaux temporaires.

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

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER PANENZA EN FLACON MULTIDOSE ?

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

### *Date de péremption*

Ne pas utiliser PANENZA après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur l'étiquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

### *Conditions de conservation*

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après première ouverture, utiliser PANENZA dans les 7 jours s'il est conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

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

### Liste complète des substances actives et des excipients

#### Que contient PANENZA ?

##### La substance active est :

Virus de la grippe\*, fragmenté, inactivé, contenant un antigène équivalent à :

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (NYMC X-179A)..... 15 microgrammes\*\*  
par dose de 0,5 ml

\* cultivé sur œufs

\*\* exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et à la décision de l'Union Européenne pour la pandémie.

**Les autres composants sont :** le thiomersal (45 microgrammes par dose de 0,5 ml), le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le phosphate disodique dihydraté, le phosphate monopotassique et l'eau pour préparations injectables.

### Forme pharmaceutique et contenu

#### Qu'est-ce que PANENZA et contenu de l'emballage extérieur ?

PANENZA est une suspension injectable en flacon multidose (10 doses de 0,5 ml) - Boîte de 10 flacons.  
La suspension est incolore limpide à opalescente.

### Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

#### Titulaire

**SANOPI PASTEUR**  
2, AVENUE PONT PASTEUR  
69007 LYON  
FRANCE

#### Exploitant

**SANOPI PASTEUR**  
2, AVENUE PONT PASTEUR  
69007 LYON  
FRANCE

#### Fabricant

**SANOPI PASTEUR**  
PARC INDUSTRIEL D'INCARVILLE  
27100 VAL-DE-REUIL  
FRANCE

ou

**SANOPI PASTEUR**  
CAMPUS MERIEUX  
1541, AVENUE MARCEL MERIEUX  
69280 MARCY L'ETOILE  
FRANCE

### Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Conformément à la réglementation en vigueur.

### Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.



### *AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

### *Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

### *Informations réservées aux professionnels de santé*

#### **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

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

#### Instructions concernant l'administration du vaccin :

Il est nécessaire de respecter les bonnes pratiques d'asepsie à toutes les étapes de la manipulation.

Avant l'injection, le vaccin doit être amené à température ambiante en faisant tourner délicatement le flacon entre les mains (pas plus de 5 minutes).

Agiter avant chaque utilisation.

Chaque dose de vaccin doit être prélevée avec une nouvelle seringue pour injection et administrée par voie intramusculaire.

Après première ouverture, le vaccin contenu dans le flacon doit être utilisé dans les 7 jours.

Pour faciliter la traçabilité et l'élimination au moment opportun des flacons multidose, il est suggéré d'écrire clairement la date d'ouverture sur l'étiquette.

Les flacons multidose partiellement utilisés doivent être maintenus à la température requise, c'est-à-dire entre 2°C et 8°C (ne jamais mettre le produit au congélateur).

Un flacon multidose partiellement utilisé doit être immédiatement jeté si :

- le prélèvement stérile de la dose n'a pas été strictement observé.
- on suspecte le flacon partiellement utilisé d'avoir été contaminé.
- il existe une preuve visible de contamination, telle qu'un changement d'aspect.

Le vaccin ne doit pas être injecté directement dans un vaisseau sanguin.

Afin de garder la traçabilité du produit reçu par chaque vacciné, le nom du vaccin et le numéro de lot doivent être enregistrés sur support papier ou électronique.

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

Voir également la rubrique 3. COMMENT UTILISER PANENZA

### *Autres*

Sans objet.

FR

FR

FR



COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

Bruxelles, le 11.11.2009  
C(2009)8997

**DÉCISION DE LA COMMISSION**

**du 11.11.2009**

**modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain  
«CELVAPAN - Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion entier, cultivé sur  
cellule Vero, inactivé) A/California/07/2009 (H1N1)v» octroyée par la décision  
C(2009)1647**

(LE TEXTE EN LANGUE ALLEMANDE EST LE SEUL FAISANT FOI)

## DÉCISION DE LA COMMISSION

du 11.11.2009

**modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain  
«CELVAPAN - Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion entier, cultivé sur  
cellule Vero, inactivé) A/California/07/2009 (H1N1)v» octroyée par la décision  
C(2009)1647**

**(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments<sup>1</sup>,

vu le règlement (CE) n° 1085/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil<sup>2</sup>, et notamment son article 6, paragraphe 10, premier alinéa,

vu la demande présentée le 20 octobre 2009 par Baxter AG en vertu de l'article 6, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1085/2003 de la Commission,

vu l'(les) avis de l'Agence européenne des médicaments, formulé(s) le 22 octobre 2009 par le comité des médicaments à usage humain,

considérant ce qui suit:

- (1) L'examen de la modification d'importance majeure de type II des termes de l'autorisation de mise sur le marché du médicament «CELVAPAN - Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé) A/California/07/2009 (H1N1)v», inscrit au registre communautaire des médicaments sous le(s) numéro(s) EU/1/08/506/001 et dont la mise sur le marché a été autorisée par la décision C(2009)1647 du 4 mars 2009, a montré que ledit médicament reste conforme aux exigences de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>2</sup> JO L 159 du 27.6.2003, p. 24.

<sup>3</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

- (2) Il convient dès lors d'accepter la demande de modification d'importance majeure de l'autorisation de mise sur le marché et de modifier la décision C(2009)1647 en conséquence.
- (3) Par souci de clarté et de transparence, il est souhaitable, à la suite de la modification d'une ou de plusieurs parties des annexes, d'en fournir une version consolidée. Il convient dès lors de remplacer les annexes de la décision C(2009)1647,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DÉCISION:

*Article premier*

La décision C(2009)1647 est modifiée comme suit:

- 1) L'annexe I est remplacée par le texte de l'annexe I à la présente décision.
- 2) L'annexe II est remplacée par le texte de l'annexe II à la présente décision.
- 3) L'annexe III B est remplacée par le texte de l'annexe III B à la présente décision.

*Article 2*

Baxter G, Industriestraße 67, A - 1221 Vienne, Autriche, est destinataire de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 11.11.2009

*Par la Commission*  
*Heinz ZOUREK*  
*Directeur général*

## **ANNEXE I**

### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Celvapan suspension injectable

Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé)

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Vaccin grippal à virion entier, inactivé, contenant l'antigène de souche pandémique\*:

|                              |                    |
|------------------------------|--------------------|
| A/California/07/2009 (H1N1)v | 7,5 microgrammes** |
| par dose de 0,5 ml           |                    |

\* cultivée sur cellules Vero (lignée cellulaire continue d'origine mammifère)

\*\* exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et aux décisions de l'Union Européenne en cas de pandémie.

Ceci est un récipient multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension injectable.

Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension blanchâtre, opalescente et translucide.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Le vaccin grippal pandémique doit être utilisé selon les Recommandations Officielles.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Ce vaccin grippal pandémique H1N1 a été autorisé sur la base de données obtenues avec le vaccin contenant l'antigène H5N1 auxquelles ont été ajoutées les données obtenues avec un vaccin contenant l'antigène H1N1.

La rubrique « Données cliniques » sera mise à jour en fonction des nouvelles données qui seront obtenues.

Il n'y a actuellement pas d'expérience clinique d'administration de Celvapan (H1N1) chez l'adulte, le sujet âgé, l'enfant et l'adolescent.

La décision d'administrer Celvapan (H1N1) dans chaque tranche d'âge définie ci-dessous doit prendre en compte l'ensemble des données cliniques disponibles avec une formulation de vaccin contenant l'antigène H5N1 ainsi que les caractéristiques de la maladie liée à la pandémie grippale actuelle.

Les recommandations posologiques sont fondées sur les données de tolérance et d'immunogénicité relatives à l'administration à J0 et J21 du vaccin dérivé de la souche A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) contenant 7,5 µg d'hémagglutinine (HA) chez les adultes y compris chez les personnes âgées.

Voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

#### Posologie

Adultes et sujets âgés

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

Une seconde dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans :

Il n'y a pas de données disponibles chez les enfants et les adolescents. Cependant, si la vaccination est jugée nécessaire, l'expérience des vaccins élaborés de manière similaire suggère que la dose administrée pour l'adulte semble être adaptée.

La dose utilisée doit prendre en compte l'ensemble des données et les caractéristiques de la maladie liée à la pandémie grippale actuelle.

Enfants de moins de 6 mois :

La vaccination n'est actuellement pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Pour plus d'informations, voir rubriques 4.8 et 5.1.

Lorsque Celvapan est utilisé pour la première dose, il est recommandé de terminer le schéma de vaccination avec Celvapan (voir rubrique 4.4).

#### Mode d'administration

L'immunisation doit être réalisée par voie intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse, en fonction de la masse musculaire

### **4.3 Contre-indications**

Antécédent de réaction anaphylactique (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des constituants du vaccin ou aux résidus à l'état de traces (par exemple formaldéhyde, benzonase, saccharose). Si la vaccination est jugée nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin.

Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'administration de ce vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la (aux) substance(s) active(s), à l'un des excipients ou résidus à l'état de traces tels que formaldéhyde, benzonase ou saccharose doit faire l'objet de précautions.

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

Si la situation pandémique le permet, la vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile sévère ou d'infection aiguë.

Celvapan ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de Celvapan par voie sous-cutanée. Aussi, les professionnels de santé doivent donc 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 saignement.



La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

Une réponse protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1). Il n'y a pas de données de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger Celvapan avec d'autres vaccins pandémiques H1N1.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'existe aucune donnée sur la co-administration de Celvapan avec d'autres vaccins. Cependant, si la co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

La réponse immunitaire 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 virus T-Lymphotrope Humain de type 1 (HTLV-1) peuvent être observées. Infirmées par la méthode du Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Celvapan pendant la grossesse. Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux saisonniers inactivés sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations, ou de toxicité fœtale ou néonatale.

Les études sur l'animal avec Celvapan n'indiquent pas de reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

Si cela est jugé nécessaire, l'administration de Celvapan pendant la grossesse peut être envisagée, en prenant en compte les recommandations officielles.

Celvapan peut être administré chez les femmes qui allaitent.

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

Certains effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

- Essais cliniques avec le vaccin prototype H5N1

Lors d'essais cliniques avec le vaccin prototype utilisant une souche H5N1 (voir rubrique 5.1) chez 606 adultes (326 âgés de 18 à 59 ans et 280 de 60 ans et plus), les effets indésirables suivants ont été évalués par l'investigateur comme probablement liés au vaccin. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère, de courte durée et qualitativement similaires à ceux induits par les vaccins grippaux. Les effets indésirables étaient moins nombreux lors de la deuxième dose du vaccin que lors de la première dose. L'effet indésirable le plus fréquent était une douleur au point d'injection, généralement légère.

Les événements indésirables rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec le vaccin prototype sont listés ci-dessous (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les vaccins prototypes).

Les événements indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes.

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

Très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

#### Infections et infestations

Fréquent: rhinopharyngite

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: lymphadénopathie

#### Affections psychiatriques

Peu fréquent: insomnie, agitation

#### Affections du système nerveux

Fréquent: céphalées, sensation vertigineuse

Peu fréquent: somnolence, dysesthésie

#### Affections oculaires

Peu fréquent: conjonctivite

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent: vertiges

Peu fréquent: perte soudaine de l'audition

#### Affections vasculaires

Peu fréquent: hypotension

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: douleur pharyngo-laryngienne

Peu fréquent: dyspnée, toux, rhinorrhée, congestion nasale

#### Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales hautes)

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: hyperhidrose

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit, urticaire

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent: arthralgies, myalgies

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: douleur au point d'injection

Fréquent: pyrexie, frissons, fatigue, malaise, induration, érythème, gonflement et hémorragie au point d'injection

Peu fréquent: irritation au point d'injection

- Essais cliniques avec Celvapan (H1N1)

Les données préliminaires et limitées de tolérance après la première dose au cours d'essais cliniques menés chez des adultes âgés de plus de 18 ans (N=387) et des enfants âgés de 9 à 17 ans (N=101), de 3 à 8 ans (N=24) et de 6 à 35 mois (N=21), réalisés sur deux dosages (3,5µg ou 7,5µg) de Celvapan

H1N1v, suggèrent un profil de tolérance comparable à celui rapporté avec la formulation du vaccin prototype H5N1.

- **Surveillance après commercialisation**

Pour les vaccins grippaux d'origine cellulaire, des données de surveillance après commercialisation ne sont pas encore disponibles. Au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins trivalents interpandémiques cultivés sur œufs, les effets indésirables graves suivants ont été rapportés:

**Peu fréquent:**

Réactions cutanées généralisées comprenant prurit, urticaire et éruption cutanée non spécifique.

**Rare:**

Névralgie, paresthésie, convulsions, thrombocytopénie transitoire.

Des réactions allergiques conduisant, dans de rares cas, à un choc anaphylactique ont été rapportées.

**Très rare:**

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

Troubles neurologiques, tels qu'encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré.

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Vaccins grippaux, code ATC J07BB01

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été octroyée à ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information qui sera disponible, et ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour si nécessaire.

Cette rubrique décrit l'expérience clinique avec les vaccins prototypes utilisant une souche H5N1 administrés selon un schéma en 2 doses.

Les vaccins prototypes contiennent des antigènes grippaux différents de ceux des virus grippaux saisonniers. Ces antigènes peuvent être considérés comme de « nouveaux » antigènes et la population cible à vacciner est immunologiquement naïve pour la vaccination. Les données obtenues avec le vaccin prototype permettront de définir la stratégie vaccinale à recommander pour le vaccin pandémique : l'immunogénicité clinique et les données de tolérance et de réactogénicité obtenues avec les vaccins prototypes sont pertinentes pour les vaccins pandémiques.

#### **Réponse immunitaire contre A/Vietnam/1203/2004**

Deux études cliniques ont évalué l'immunogénicité du vaccin sans adjuvant contenant 7,5 µg d'hémagglutinines de la souche A/Vietnam/1203/2004 chez des adultes âgés de 18 à 59 ans (N=312) et des adultes âgés de 60 ans et plus (N=272) selon un schéma vaccinal à 0 et 21 jours.

Après primovaccination, les taux de séroprotection et de séroconversion et le facteur de séroconversion mesurés pour les anticorps inhibant l'hémagglutinine (anti-HA), par hémolyse radiale simple (SRH) chez les adultes âgés de 18 à 59 ans et chez les adultes âgés de 60 ans et plus ont été les suivants:

| Test SRH                                                                                                                                                                       | 18-59 ans              |                        | 60 ans et plus         |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                | 21 jours après         |                        | 21 jours après         |                        |
|                                                                                                                                                                                | la 1 <sup>e</sup> dose | la 2 <sup>e</sup> dose | la 1 <sup>e</sup> dose | la 2 <sup>e</sup> dose |
| Taux de séroneutralisation*                                                                                                                                                    | 55,5 %                 | 65,4 %                 | 57,9 %                 | 67,7 %                 |
| Taux de séroconversion**                                                                                                                                                       | 51,3 %                 | 62,1 %                 | 52,4 %                 | 62,4 %                 |
| Facteur de séroconversion***                                                                                                                                                   | 3,7                    | 4,8                    | 3,6                    | 4,6                    |
| * surface SRH $\geq 25$ mm <sup>2</sup>                                                                                                                                        |                        |                        |                        |                        |
| ** surface SRH $\geq 25$ mm <sup>2</sup> (si l'échantillon de référence est négatif) ou hausse de 50 % dans la surface SRH si l'échantillon de référence $> 4$ mm <sup>2</sup> |                        |                        |                        |                        |
| *** hausse des moyennes géométriques                                                                                                                                           |                        |                        |                        |                        |

Après la première injection, le pourcentage de sujets présentant un titre en anticorps neutralisants  $\geq 20$ , le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion mesurés par microneutralisation (MN), chez les adultes âgés de 18 à 59 ans et chez les adultes âgés de 60 ans et plus, ont été les suivants:

| Test MN                              | 18-59 ans              |                        | 60 ans et plus         |                        |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                                      | 21 jours après         |                        | 21 jours après         |                        |
|                                      | la 1 <sup>e</sup> dose | la 2 <sup>e</sup> dose | la 1 <sup>e</sup> dose | la 2 <sup>e</sup> dose |
| Taux de séroneutralisation*          | 49,4 %                 | 73,0 %                 | 54,4 %                 | 74,1 %                 |
| Taux de séroconversion**             | 39,1 %                 | 61,9 %                 | 14,3 %                 | 26,7 %                 |
| Facteur de séroconversion***         | 3,4                    | 4,7                    | 2,1                    | 2,8                    |
| * titre MN $\geq 20$                 |                        |                        |                        |                        |
| ** $\geq$ quadruplement du titre MN  |                        |                        |                        |                        |
| *** hausse des moyennes géométriques |                        |                        |                        |                        |

#### Réaction immunitaire croisée contre des souches H5N1 hétérologues

Dans l'étude de phase III chez des adultes (N=265) et des adultes âgés (N=270) après injection du vaccin à souche A/Vietnam/1203/2004, le pourcentage de sujets présentant des anticorps neutralisants contre la souche hétérologue mesurés par MN (titre  $\geq 20$ ) a été le suivant:

| Testé contre                                         | 18 – 59 ans                |          | 60 ans et plus       |          |
|------------------------------------------------------|----------------------------|----------|----------------------|----------|
|                                                      | Jour 42 <sup>a</sup>       | Jour 180 | Jour 42 <sup>a</sup> | Jour 180 |
|                                                      | Souche A/Indonesia/05/2005 |          |                      |          |
| Taux de séroneutralisation*                          | 35,1 %                     | 14,4 %   | 54,8 %               | 28,0 %   |
| * titre MN $\geq 20$                                 |                            |          |                      |          |
| <sup>a</sup> 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose |                            |          |                      |          |

Dans une étude de doses chez des adultes de 18 à 45 ans étudiant différents dosages de vaccins souche A/Vietnam/1203/2004 avec et sans adjuvant, les pourcentages de sujets présentant des titres en anticorps neutralisants  $\geq 20$ , des taux de séroconversion et le facteur de séroconversion pour les anticorps neutralisants contre la souche hétérologue mesurés par MN chez les adultes ayant reçu une formulation à 7,5 µg sans adjuvant (N=42) ont été les suivants:

| Testé contre                                         | Souche A/Indonesia/05/2005 |          |
|------------------------------------------------------|----------------------------|----------|
|                                                      | Jour 42 <sup>a</sup>       | Jour 180 |
|                                                      |                            |          |
| Taux de séroneutralisation*                          | 45,2 %                     | 33,3 %   |
| Taux de séroconversion**                             | 31,0 %                     | 21,4 %   |
| Facteur de séroconversion***                         | 3,2                        | 2,5      |
| * titre MN $\geq 20$                                 |                            |          |
| ** $\geq$ quadruplement du titre MN                  |                            |          |
| *** hausse des moyennes géométriques                 |                            |          |
| <sup>a</sup> 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose |                            |          |

## Persistence des anticorps et dose de rappel avec des souches de vaccins homologues et hétérologues

Deux études cliniques ont évalué la persistance des anticorps après injection du vaccin sans adjuvant contenant 7,5 µg d'hémagglutinines issues de la souche A/Vietnam/1203/2004 chez des adultes âgés de 18 à 59 ans (N=285) et une étude clinique chez des adultes âgés de 60 ans et plus (N=258) jusqu'à 6 mois après le début du schéma de primovaccination. Les résultats indiquent une baisse globale des niveaux d'anticorps au cours du temps. Aucune donnée n'est encore disponible pour des délais plus longs (12 et 24 mois).

| Taux de séroprotection*/<br>séroneutralisation** | 18 – 59 ans |         | 60 ans et plus |         |
|--------------------------------------------------|-------------|---------|----------------|---------|
|                                                  | Test SRH    | Test MN | Test SRH       | Test MN |
| 6 <sup>ème</sup> mois                            | 28,1 %      | 37,9 %  | 26,7 %         | 40,5 %  |

\* surface SRH > 25 mm<sup>2</sup>

\*\* titre MN > 20

A ce jour, une dose de rappel avec des vaccins contenant des souches homologues et hétérologues a été administrée lors de l'étude de phase III, 6 mois après la première injection de deux doses du vaccin souche A/Vietnam/1203/2004. Deux dosages (3,75 µg et 7,5 µg) des vaccins souche A/Vietnam/1203/2004 et A/Indonesie/05/2005 ont été étudiés pour la dose de rappel.

Les titres séroprotecteurs déterminés par SRH contre la souche homologue (A/Vietnam/1203/2004) ont été observés chez 65,5 % des adultes âgés de 18 à 59 ans et chez 59,4 % des adultes de 60 ans et plus, 21 jours après l'administration d'une dose de rappel de 7,5 µg du vaccin souche A/Vietnam. Vingt-et-un jours après l'administration d'une dose de rappel de 7,5 µg du vaccin souche A/Indonesie/05/2005, une réaction croisée contre la souche A/Vietnam a été obtenue chez 69,0 % des adultes âgés de 18 à 59 ans et 40,6 % des adultes de 60 ans et plus.

La réponse en anticorps mesurée par MN 21 jours après injection de la dose de rappel était généralement légèrement supérieure avec le vaccin à souche A/Indonesie/05/2005 qu'avec le vaccin à souche A/Vietnam/1203/2004. Les taux de séroneutralisation (titres MN ≥ 20) 21 jours après l'administration d'une dose de rappel de 7,5 µg des vaccins à souche A/Vietnam et A/Indonesie, testés contre les souches homologues et hétérologues, ont été les suivants:

| Dose de rappel à 6 mois     | 18 – 59 ans                                      |             | 60 ans et plus |             |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|-------------|----------------|-------------|
|                             | Dose de 7,5 µg avec le vaccin souche A/Vietnam   |             |                |             |
| Testé contre                | A/Vietnam                                        | A/Indonesia | A/Vietnam      | A/Indonesia |
| Taux de séroneutralisation* | 86,2 %                                           | 65,5 %      | 64,5 %         | 54,8 %      |
|                             | Dose de 7,5 µg avec le vaccin souche A/Indonesia |             |                |             |
| Taux de séroneutralisation* | 86,2 %                                           | 93,1 %      | 65,6 %         | 71,9 %      |

\* titre MN ≥ 1:20

Une autre étude a évalué une dose de rappel de 7,5 µg contenant la souche hétérologue A/Indonesie/05/2005, administrée 12 à 15 mois après la première injection de 2 doses de différents dosages du vaccin souche A/Vietnam/1203/2004 avec ou sans adjuvant chez des adultes âgés de 18 à 45 ans. Chez les adultes ayant reçu la formulation à 7,5 µg sans adjuvant lors de la première injection (N = 12), les taux de séroprotection mesurés par SRH 21 jours après injection de la dose de rappel étaient de 66,7 % et 83,3 %, et le pourcentage de sujets présentant un titre d'anticorps neutralisants ≥ 20 contre les souches A/Indonesie homologues et A/Vietnam hétérologues, étaient respectivement de 100 % et 91,7 %.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les sujets âgés de moins de 18 ans.

## Informations provenant d'études non cliniques

Baxter a produit un candidat vaccin à virus entier inactivé de type sauvage A/H1N1 basé sur la souche A/California/07/2009 du virus de la grippe H1N1 avec un volume de fermentation BPF de 100 l.

L'immunogénicité de ce candidat vaccin A/H1N1 pandémique, produit en conformité au procédé BPF final à grande échelle établi précédemment pour les candidats vaccins H5N1, a été évaluée dans une étude dose-réponse chez la souris. Des groupes de dix souris femelles CD1 ont été immunisés par voie sous-cutanée, deux fois, à trois semaines d'intervalle à l'aide de l'une des six doses de candidat vaccin A/H1N1 pandémique (de 3,75 µg à 0,0012 µg d'hémagglutinine). Le candidat vaccin A/H1N1 pandémique s'est révélé immunogène chez la souris par l'obtention de titres jusqu'à 160 trois semaines après la première immunisation, mesurée par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH), et jusqu'à 5120 trois semaines après la seconde dose. Une relation dose-réponse a été constatée dès la première immunisation et le titre des anticorps anti-H1N1 a augmenté après la deuxième immunisation administrée trois semaines après la première. La dose efficace à 50 % (c'est-à-dire, la dose induisant un titre d'inhibition de l'hémagglutination d'au moins 1:40 chez la moitié des souris immunisées) s'est avérée être de 300 ng pour une immunisation unique et de 7 ng pour le sérum recueilli trois semaines après la deuxième immunisation.

L'efficacité protectrice du vaccin prototype utilisant une souche H5N1 en termes de morbidité et de mortalité provoquées par des doses mortelles de virus de la grippe aviaire H5N1 hautement pathogène a été évaluée non cliniquement chez des furets après infection d'épreuve. Deux études ont été menées avec le vaccin H5N1 A/Vietnam/1203/2004 ou A/Indonesie/05/2005.

Dans une étude, 16 furets ont été répartis en deux cohortes et vaccinés les jours 0 et 21 avec 7,5 µg du vaccin A/Vietnam/1203/2004 ou un vaccin factice. Tous les furets ont été exposés par voie intranasale au jour 35 à une dose élevée de la souche A/Vietnam/1203/2004 hautement virulente, puis surveillés pendant 14 jours. Les furets vaccinés avec la dose de 7,5 µg du vaccin A/Vietnam/1203/2004 ont présenté un taux élevé de séroconversion. Le vaccin A/Vietnam/1203/2004 a protégé contre un challenge homologue, comme en témoignent le taux de survie de 100 %, la perte de poids réduite, la hausse de température moins forte et plus courte, la baisse moins marquée de la numération lymphocytaire et la réduction de l'inflammation et de la nécrose du cerveau et du bulbe olfactif de la cohorte vaccinée, en comparaison avec la cohorte témoin. Tous les animaux témoins ont succombé à l'infection.

Dans une deuxième étude, 66 furets ont été répartis en 6 cohortes de 11 animaux et vaccinés les jours 0 et 21 avec 3,75 µg ou 7,5 µg du vaccin Indonesie ou un vaccin factice. Les furets ont été exposés par voie intranasale au jour 35 avec une dose élevée de la souche A/Indonesie/05/2005 (H5N1) de clade 2 ou de la souche A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) de clade 1, puis surveillés pendant 14 jours. Le vaccin A/Indonesie/05/2005 s'est révélé être efficace, avec un taux de survie de 100 %, une incidence réduite de la fièvre, une perte de poids limitée, une charge virale diminuée et une réduction des changements hématologiques (leucopénie et lymphopénie) chez les cohortes vaccinées après un challenge homologue. De même, le vaccin A/Indonesie/05/2005 était efficace contre un challenge hétérologue, avec un taux de survie dépendant du dosage du vaccin chez les cohortes vaccinées en comparaison avec la cohorte témoin. Comme avec le challenge homologue, la vaccination contre un challenge hétérologue a réduit la charge virale et les changements hématologiques (leucopénie) associés à une infection par un virus hautement pathogène de la grippe aviaire.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des données non cliniques obtenues avec le vaccin pandémique utilisant une souche H5N1 ont montré des altérations des taux d'enzymes hépatiques et de calcium dans des études de toxicité en administration répétée chez les rats. Aucune altération de la fonction hépatique de ce genre n'a été constatée à ce jour dans des études cliniques sur l'homme. Les altérations du métabolisme du calcium n'ont pas encore été étudiées dans des études cliniques sur l'homme.

Des études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs sur la fertilité des femelles, ni de toxicité embryofœtale, pré et postnatale.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Trométamol  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables  
Polysorbate 80

### **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**

1 an.

Le produit doit être utilisé immédiatement après la première ouverture. Toutefois, la stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 ml de suspension (10 doses de 0,5 ml) en flacon (verre de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle). Boîte de 20 flacons multidoses.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agiter avant emploi.  
Chaque dose de vaccin de 0,5 ml est prélevée dans une seringue pour injection.  
Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne  
Autriche

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/506/001

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

04/03/2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

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

Baxter BioScience s.r.o.  
Jevany Bohumil 138  
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy  
République tchèque

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Autriche

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Autriche

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

Celvapan ne peut être commercialisé que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/EU et à la condition que le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché de Celvapan prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra se mettre d'accord avec les États Membres sur les mesures visant à faciliter l'identification et la traçabilité du vaccin pandémique A/H1N1 administré à chaque sujet afin de minimiser les erreurs médicamenteuses et d'aider les sujets vaccinés et les professionnels de santé à rapporter les réactions indésirables. Ceci peut inclure la mise à disposition par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché d'étiquettes autocollantes comportant le nom de marque et le numéro de lot fournies avec chaque boîte de vaccin.
- Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra se mettre d'accord avec les États Membres sur les mécanismes permettant aux sujets vaccinés et aux professionnels de santé d'avoir un accès permanent aux informations mises à jour relatives à Celvapan.
- Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra se mettre d'accord avec les États Membres sur la mise à disposition d'une communication ciblée pour les professionnels de santé relative :
  - au mode de préparation du vaccin avant administration.
  - à la nature des événements indésirables à notifier en priorité c'est à dire les réactions d'évolution fatale, les réactions mettant en jeu le pronostic vital, les réactions sévères inattendues, les effets indésirables d'intérêt spécifique (AESI).

- aux données minimales devant être transmises dans les rapports de sécurité individuels, y compris le nom de marque, le fabricant de vaccin et le numéro de lot pour faciliter l'évaluation et l'identification du vaccin administré à chaque sujet
- Procédure de notification des réactions indésirables si un système de notification spécifique a été mis en place.

#### • AUTRES CONDITIONS

##### *Libération officielle des lots*

Conformément à l'article 114 de la directive 2001/83/CE modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire public ou un laboratoire désigné à cet effet.

##### *Système de pharmacovigilance*

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, comme décrit dans la version 1.16 (datant du 12 août 2009) présentée dans le Module 1.8.1. du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionne avant que le produit soit mis sur le marché et pendant toute la durée d'utilisation du produit.

Soumission de PSUR pendant la pandémie de grippe:

Pendant une période de pandémie, la fréquence de soumission de rapports périodiques de sécurité spécifiée à l'article 24 du Règlement (CE) n° 726/2004 ne sera pas adaptée pour la surveillance de la tolérance du vaccin pandémique pour lequel un haut niveau d'exposition est prévu sur une courte période. Une telle situation nécessite une notification rapide des informations relatives à la tolérance car elles peuvent avoir des conséquences importantes sur le rapport bénéfice/risque lors d'une pandémie. Une analyse rapide des informations cumulatives de tolérance, compte tenu de l'étendue de l'exposition, sera capitale pour les décisions réglementaires et une protection de la population à vacciner.

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra soumettre sur une base mensuelle un PSUR simplifié dont le calendrier, le format et le contenu sont définis par les recommandations du CHMP relatives au plan de pharmacovigilance (inclus dans le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché d'un vaccin grippe pandémique (EMA/359381/2009) partie « Plan de Gestion du Risque ») et ses mises à jour ultérieures.

##### *Plan de Gestion du Risque*

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 002 (datant du 2 septembre 2009) du Plan de Gestion des Risques (PGR) présenté dans le Module 1.8.2. du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et les mises à jour ultérieures du PGR adoptée par le CHMP.

#### **C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit mener à son terme le programme d'études suivant, selon le calendrier indiqué, dont les résultats serviront de base pour la réévaluation continue du rapport bénéfice/risque.

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clinique          | <p>Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à fournir des rapports résumés des études suivantes réalisées chez les adultes</p> <p>Etude 820902 (essai clinique H1N1)<br/>-après la seconde dose : tolérance et immunogénicité</p>                                                                                                 | 30 Novembre 2009                                                                                                                                                                              |
| Clinique          | <p>Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à fournir des rapports résumés des études suivantes réalisées chez les enfants :</p> <p>Etude 820903 (essai clinique H1N1)<br/>- après la première dose : tolérance</p> <p>- après la première dose : immunogénicité</p> <p>- après la seconde dose : tolérance et immunogénicité</p> | <p>Cohorte 2: 5 Novembre 2009</p> <p>Enfants de 9 à 17 ans :<br/>2 Novembre 2009<br/>Enfants de 3 à 8 ans :<br/>11 Décembre 2009</p> <p>12 Février 2010</p>                                   |
| Clinique          | Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à fournir les résultats des études d'efficacité réalisées en conformité avec les protocoles d'études publiés par l'ECDC.                                                                                                                                                                 | Les résultats des études seront fournis dans les 2 semaines suivant leur disponibilité.                                                                                                       |
| Pharmacovigilance | Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché conduira une étude de cohorte prospective de sécurité chez au moins 9000 patients de différents groupes d'âge, incluant des sujets immunodéprimés, conformément au protocole soumis avec le Plan de Gestion de Risque. Les analyses des effets «Observés/Attendus» seront réalisées.              | Les résultats intermédiaires et finaux seront soumis en conformité avec le protocole.                                                                                                         |
| Pharmacovigilance | Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à fournir les résultats de l'étude issue d'un registre de grossesses.                                                                                                                                                                                                                    | Les résultats seront fournis dans un PSUR simplifié.                                                                                                                                          |
| Pharmacovigilance | Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à établir rapidement le mécanisme d'investigation de tout problème pouvant survenir concernant la sécurité et l'efficacité qui pourrait modifier le rapport bénéfice-risque du vaccin.                                                                                                   | Se mettre d'accord avec l'EMA dans le mois qui suit la décision de la Commission approuvant la variation sur le schéma des études complémentaires pour ré-évaluer le rapport bénéfice-risque. |

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Celvapan suspension injectable

Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé)

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

Vaccin grippal à virus entier, inactivé, contenant l'antigène de souche pandémique\*:

A/California/07/2009 (H1N1) 7,5 microgrammes\*\*  
par dose de 0,5 ml

\* cultivée sur cellules Vero (lignée cellulaire continue d'origine mammifère)

\*\* exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Trométamol,  
chlorure de sodium,  
eau pour préparations injectables,  
polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension injectable.

20 flacons multidoses (10 doses par flacon – 0,5 ml par dose)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intramusculaire.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Agiter avant emploi.

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 3 heures au maximum.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS  
NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS  
S'IL Y A LIEU**

Eliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne  
Autriche

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

EU/1/08/506/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

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  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE POUR LE FLACON DE 10 DOSES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Celvapan suspension injectable

Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé)

Voie intramusculaire

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Agiter avant emploi

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Flacon multidose (10 doses de 0,5 ml par flacon)

**6. AUTRES**

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 3 heures au maximum.

BAXTER AG  
A-1221 Vienne  
Autriche

## **B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### CELVAPAN suspension injectable

Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé)

**Pour avoir des informations les plus mises à jour possible veuillez consulter le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

#### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner**

- 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 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.

#### **Dans cette notice**

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

### **1. QU'EST-CE QUE CELVAPAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Celvapan est un vaccin pour prévenir la grippe pandémique.

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 d'une grippe saisonnière mais peuvent être plus sévères.

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

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR CELVAPAN**

#### **Vous ne devez pas recevoir Celvapan**

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine menaçant le pronostic vital à l'un des composants de Celvapan ou à tout autre composant pouvant être présents à l'état de traces tel que formaldéhyde, benzonase, saccharose. 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 adapté soit disponible immédiatement en cas de réactions allergiques.

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'avoir le vaccin.

#### **Faites attention avec Celvapan**

- Si vous avez présenté une réaction allergique autre qu'une réaction allergique soudaine menaçant le pronostic vital, à l'un des composants contenu dans le vaccin, au formaldéhyde, benzonase, ou au saccharose. (voir rubrique 6. Informations supplémentaires).

- Si vous avez une infection sévère accompagnée d'une température élevée (plus de 38°C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera normalement reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne telle qu'un rhume ne devrait pas être un problème, mais votre médecin ou votre infirmier/ère déterminera si vous pouvez être vacciné avec Celvapan ;
- si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Celvapan, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Celvapan.

Dans tous les cas, **PARLEZ-EN A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE INFIRMIER(E)**, car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou devrait être retardée.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des problèmes de saignement ou si vous avez facilement des bleus.

### **Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Il n'existe pas de données sur l'administration de Celvapan en même temps que d'autres vaccins. Toutefois, si cela ne peut être évité l'autre vaccin devra être administré dans un autre membre. Dans ce cas, vous devez savoir que les effets indésirables éventuels peuvent être alors plus intenses

### **Grossesse et allaitement**

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, ou si vous pensez l'être ou si vous envisagez de l'être, Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si vous devez recevoir Celvapan.

Le vaccin peut être utilisé lorsque vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certains effets mentionnés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » peuvent affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **3. COMMENT EST ADMINISTRE CELVAPAN**

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

Le vaccin sera injecté dans un muscle (habituellement dans le haut du bras).

**Adultes et sujets âgés**

Une dose (0,5 ml) du vaccin vous sera administrée.

Une seconde dose du vaccin doit être injectée après un intervalle d'au moins trois semaines.

**Enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans**

S'il est considéré que vous ou votre enfant ait besoin d'être vacciné, vous/il/elle pourra recevoir une dose de 0,5 ml de vaccin et une seconde dose de 0,5 ml au moins trois semaines plus tard.

**Enfants âgés de moins de 6 mois**

La vaccination n'est actuellement pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Lorsque Celvapan est administré pour la première dose, il est recommandé d'utiliser Celvapan (et non un autre vaccin contre H1N1) pour terminer le schéma de vaccination.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

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

Des réactions allergiques peuvent survenir après la vaccination et dans de rares cas celles-ci peuvent, conduire à un choc. Les médecins sont informés de cette possibilité et disposent de traitements d'urgence pour de tels cas.

Dans les études cliniques réalisées avec un vaccin similaire, la plupart des effets indésirables a été de nature modérée et de courte durée. Ils sont généralement semblables à ceux observés avec le vaccin grippal saisonnier. Les effets indésirables étaient moins nombreux avec la deuxième injection qu'avec la première. L'effet indésirable le plus fréquent était une douleur au point d'injection, qui était généralement légère.

La fréquence d'effets indésirables possibles listée ci-dessous est définie selon la convention suivante :

- très fréquent (affecte plus de 1 patient sur 10)
- fréquent (affecte 1 à 10 patients sur 100)
- peu fréquent (affecte 1 à 10 patients sur 1000)
- rare (affecte 1 à 10 patients sur 10000)
- très rare (affecte moins de 1 patient sur 10000)

Les effets indésirables listés ci-dessous sont survenus lors d'études cliniques avec Celvapan (H5N1) chez les adultes, incluant les personnes âgées:

##### Très fréquent:

- douleur au point d'injection

##### Fréquent:

- écoulement nasal et mal de gorge,
- mal de tête, sensation vertigineuse, vertige (mal des transports)
- transpiration excessive,
- douleurs articulaires ou musculaires,
- frissons, sensation de fatigue, malaise général (sensation de ne pas se sentir bien), fièvre,
- durcissement de la peau, rougeur, gonflement ou bleu au point d'injection.

##### Peu fréquent:

- gonflement des ganglions,
- insomnie (troubles du sommeil), agitation,
- troubles de la perception du toucher, de la douleur, du chaud et du froid, somnolence,
- conjonctivite (inflammation de l'œil),
- perte soudaine de l'audition,
- baisse de la tension artérielle,
- essoufflement, toux, congestion du nez,
- nausée, vomissements, diarrhée et douleur d'estomac,
- éruption cutanée, démangeaison,
- irritation au point d'injection.

Ces effets indésirables disparaissent généralement sans traitement en 1 à 2 jours. Si ceux-ci persistent, CONSULTEZ VOTRE MEDECIN.

D'après des essais cliniques en cours, après l'administration d'une première dose de Celvapan (H1N1) chez un nombre limité d'adultes, de personnes âgées et d'enfants, des événements indésirables similaires à ceux précédemment rapportés avec le vaccin Celvapan (H5N1) ont été observés dans les premiers jours après la vaccination.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou les semaines suivant la vaccination annuelle avec les vaccins grippaux saisonniers. Ces effets indésirables sont susceptibles de survenir avec Celvapan.

Peu fréquent:

- Réactions cutanées généralisées y compris, urticaire

Rare:

- Réactions allergiques pouvant conduire à une baisse sévère de la pression artérielle qui, si elle n'est pas traitée, peut conduire à choc. Les médecins sont informés de cette possibilité et disposent de traitement d'urgence pour de tels cas.
- Convulsions.
- Douleurs sévères pulsatiles ou lancinantes le long d'un ou plusieurs nerfs.
- Taux sanguin anormalement bas de plaquettes, pouvant entraîner des saignements ou des bleus

Très rare:

- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des problèmes au niveau du rein)
- troubles neurologiques telles qu'encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), névrite (inflammation des nerfs) et un type de paralysie connue sous le nom de Syndrome de Guillain-Barré

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

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

## **5. COMMENT CONSERVER CELVAPAN**

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

Ne pas utiliser Celvapan après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 3 heures au maximum.

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 Celvapan**

Substance active:

Vaccin grippal à virion entier, inactivé, contenant l'antigène de souche pandémique\* :

A/California/07/2009 (H1N1)  
par dose de 0,5 ml

7,5 microgrammes\*\*

\* cultivée sur cellules Vero (lignée cellulaire continue d'origine mammifère)

\*\* hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et à la décision de l'UE en cas de pandémie.

Autres composants:

Les autres composants sont: trométamol, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, polysorbate 80.

**Qu'est ce que Celvapan et contenu de l'emballage extérieur**

Celvapan est un liquide blanchâtre, opalescent et translucide.

Une boîte de Celvapan contient 20 flacons multidoses de 5 ml de suspension pour injection (10 doses).

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

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne  
Autriche

**Fabricant:**

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Baxter Belgium SPRL  
Bd. de la Plaine/Pleinlaan 5  
B-1050 Brussel/Bruxelles/Brüssel  
Tél/Tel: + 32 2 650 1711

**Luxembourg/Luxemburg**

Baxter Belgium SPRL  
Bd. de la Plaine/Pleinlaan 5  
B-1050 Bruxelles/Brüssel  
Tél/Tel: + 32 2 650 1711

**България**

ТП Бакстер АД  
ул. Рачо Димчев 4  
София 1000  
тел.: + 359 2 9808482

**Magyarország**

Baxter Hungary Kft  
Népfürdő u. 22.  
H-1138 Budapest  
Tel.: +361 202 19 80

**Česká republika**

Baxter Czech spol.s r.o.  
Opletalova 55  
CZ-110 00 Praha 1  
Tel: +420 225774111

**Malta**

Baxter Healthcare Ltd  
Wallingford Road, Compton Newbury  
Berkshire RG20 7QW - UK  
Tel.: + 44 1635 206345

**Danmark**

Baxter A/S  
Gydevang 43  
DK-3450 Allerød  
Tlf: + 45 48 16 64 00

**Nederland**

Baxter B.V.  
Kobaltweg 49  
NL-3542 CE Utrecht  
Tel: + 31 30 2488911

**Deutschland**

Baxter Deutschland GmbH  
Edisonstraße 4  
D-85716 Unterschleißheim  
Tel: + 49 89 31701-0

**Eesti**

AS Oriola  
Kungla 2  
EE-76505 Saue  
Tel.: + 372 6 515 100

**Ελλάδα**

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.  
Εθνάρχου Μακαρίου 34 & Αθηνόδωρου  
Ηλίουπολη  
GR-163 41 Αθήνα  
Τηλ.: +30-210-99 87 000

**España**

Baxter S.L.  
Pouet de Camilo, 2  
E- 46394 Ribarroja del Turia (Valencia)  
Tel: + 34 96 2722800

**France**

Baxter  
6, avenue Louis Pasteur  
F-78310 Maurepas  
Tél: + 33 1 3461 5050

**Ireland**

Baxter Healthcare Ltd  
Unit 7 Deansgrange Industrial Estate  
IRL-Blackrock, Dublin  
Tel: + 44 1635 206345

**Ísland**

Icepharma hf.  
Lynghálsi 13  
IS-110 Reykjavík  
Sími: + 354 540 80-00

**Italia**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria, 20  
I-00144 Roma  
Tel: + 39 06 324911

**Norge**

Baxter AS  
Gjerdrumsvei 11  
N-0484 Oslo  
Tlf: + 47 22 58 4800

**Österreich**

Baxter Vertriebs GmbH  
Landstraßer Hauptstraße 99 /Top 2A  
A-1031 Wien  
Tel.: +43 1 71120 0

**Polska**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8  
PL-00-380 Warszawa  
Tel.: + 48 22 4883 777

**Portugal**

Baxter Médico Farmacêutica Lda  
Sintra Business Park  
Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10  
P-2710-089 Sintra  
Tel: + 351 21 925 25 00

**România**

FARMACEUTICA REMEDIA S.A.  
78 Metalurgiei Blv., 4th district  
041836 Bucharest, ROMANIA  
Tel. : + 40-21-321 1640

**Slovenija**

Baxter d.o.o.  
Železna cesta 18  
1000 Ljubljana  
Tel.: + 386 1 420 16 80

**Slovenská republika**

Baxter AG, o. z.  
Dúbravská cesta 2  
SK-841 04 Bratislava  
Tel : + 421 2 59418455

**Suomi/Finland**

Baxter Oy  
PL 270  
Valimotie 15 A  
FIN-00381 Helsinki  
Puh/Tel: + 358 9 8621111



**Κύπρος**

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.  
Εθνάρχου Μακαρίου 34 & Αθηνόδωρου  
Ηλιούπολη  
GR-163 41 Αθήνα  
Τηλ.: +30-210-99 87 000

**Sverige**

Baxter Medical AB  
Torshamnsgatan 35  
Box 63  
S-164 94 Kista  
Tel: + 46 8 6326400

**Latvija**

Baxter AG Latvijas filiāle  
Dzelzavas iela 117  
LV 1021 Rīga  
Tel.: +371 67784784

**United Kingdom**

Baxter Healthcare Ltd  
Wallingford Road, Compton Newbury  
Berkshire RG20 7QW - UK  
Tel: + 44 1635 206345

**Lietuva**

UAB TAMRO atstovybė  
S. Žukausko g. 29-1  
LT-09129 Vilnius  
Tel.: + 370 5 269 16 91

Cette notice a été approuvée en

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera régulièrement toute nouvelle information sur ce médicament, et cette notice sera mise à jour si nécessaire.

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

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Avant administration, il convient de laisser le vaccin atteindre la température ambiante et de bien agiter le flacon.

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 3 heures au maximum.

Chaque dose de vaccin de 0,5 ml est prélevée dans une seringue pour injection.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.



## Certificat de vaccination contre la grippe A(H1N1)2009

### ➤ Identification de la personne vaccinée

Nom : Prénom :

Nom de jeune fille :

### ➤ Injection vaccinale

#### Première injection

Date :

Nom du vaccin :

N° lot antigène :

N° lot adjuvant :

#### Seconde injection :

Date :

Nom du vaccin :

N° lot antigène :

N° lot adjuvant :

**En cas d'effet indésirable vous êtes invité à prendre contact avec votre médecin traitant ou à consulter le site de l'AFSSaPS ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)) pour une déclaration en ligne.**

**Merci de rapporter  
ce certificat de vaccination  
pour la 2<sup>ème</sup> injection**

Cachet du centre



# ETABLISSEMENT DE PREPARATION ET DE REPONSE AUX URGENCES SANITAIRES

Merci de remplir ce bon et de le  
renvoyer à l'EPRUS

Mel : [cellulecrise@eprus.fr](mailto:cellulecrise@eprus.fr)

Fax : 01.58.69.93.36

## BON de COMMANDE REASSORT VACCINS et DISPOSITIFS MEDICAUX

Département :

Etablissement:

Nom du Réfèrent :

Adresse de l'Etablissement:

Tel / mél :

VACCINS

**Attention: merci de bien vouloir indiquer les quantités de vaccins souhaitées en nombre de doses**

| Référence                              | Libellé                                                                                                          | Conditionnement                                        | Quantité<br>(en doses) |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
| PANDEMRIX (GSK)                        | Vaccin grippal H1 N1 adjuvanté PANDEMRIX<br>CODE CIP 386 548-5                                                   | Boîte de 50 flacons<br>(de 10 doses) soit 500<br>doses |                        |
| PANENZA flacon<br>multidoses (SANOFI)* | Vaccin grippal H1N1 sans adjuvant PANENZA<br>CODE CIP 34009 399 257 4 5                                          | Boîte de 10 flacons<br>(de 10 doses) soit 100<br>doses |                        |
| CELVAPAN flacon<br>multidoses (BAXTER) | Vaccin grippal H1N1 sans adjuvant (virion entier<br>cultivé sur cellules) CELVAPAN<br>CODE CIP 34009 394 686 4 8 | Boîte de 20 flacons<br>(de 10 doses) soit 200<br>doses |                        |

## DISPOSITIFS MEDICAUX

| Référence | Libellé                                                            | Conditionnement        | Quantité<br>(en unités) |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| 305832    | Seringue BD Flu+ 1ml avec aiguille sertie 23 G 1<br>(25 mm 6/10)   | Boîte de 200<br>unités |                         |
| 305836    | Seringue BD Flu+ 1ml avec aiguille sertie 25 G 5/8<br>(16 mm 5/10) | Boîte de 200<br>unités |                         |
| 309050    | Seringue de reconstitution 2 pièces 5 ml sans aiguille             | Boîte de 100<br>unités |                         |
| 304622    | Aiguille trocard Microlance 18 G 1 1/2                             | Boîte de 100<br>unités |                         |

|                            |  |      |
|----------------------------|--|------|
| Nom et visa du responsable |  | Date |
| Commentaires               |  |      |

Copie :

ARH

DDASS