

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

Ce médicament n'est plus autorisé

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspension et émulsion pour émulsion injectable  
Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Vaccin grippal fragmenté inactivé, contenant l'antigène\* analogue à :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14): 3,75 microgrammes \*\*

\* cultivé sur oeufs

\*\* hémagglutinine

L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

Les flacons de suspension et d'émulsion une fois mélangés se présentent sous forme d'un flacon multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipients : Contient 5 microgrammes de thiomersal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.

L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

Cette indication est basée sur des données d'immunogénicité chez des sujets en bonne santé âgés de 18 ans et plus après administration de deux doses de vaccin préparé à partir de la souche H5N1 A/VietNam/1194/2004 NIBRG-14 (voir rubrique 5.1).

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg doit être utilisé selon les recommandations officielles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Adultes à partir de 18 ans :

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

Une seconde dose de 0,5 ml doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines.

Sur la base de données très limitées, les adultes de plus de 80 ans peuvent avoir besoin d'une double dose de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg pour parvenir à une réponse immunitaire ; celle-ci est administrée à une date déterminée et doit être renouvelée après un intervalle d'au moins trois semaines (voir rubrique 5.1).

Le schéma de vaccination complet avec Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg est composé de deux doses. Cependant, en cas de pandémie grippale officiellement déclarée, les personnes ayant été préalablement vaccinées avec une ou deux doses de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg contenant un antigène HA (hémagglutinine) dérivant d'un clade différent du même sous-type grippal que la souche de la grippe pandémique, pourront recevoir une seule dose de Pandemrix au lieu des deux doses nécessaires aux personnes non vaccinées au préalable.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants.

Pour plus d'informations, voir rubriques 4.4 et 5.1.

#### Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire.

Si une double dose est administrée, les injections doivent se faire dans des membres opposés.

#### **4.3 Contre-indications**

Antécédent de réaction anaphylactique (c'est-à-dire pronostic vital menacé), à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'œuf, les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde, le sulfate de gentamicine et le désoxycholate de sodium). Voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.1.

Maladie fébrile aiguë sévère. La vaccination devra être reportée.

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

L'administration du vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, ou à l'un des excipients, au thiomersal et aux résidus à l'état de traces tels que œuf, protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine et désoxycholate de sodium, doit faire l'objet de précautions.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de vaccins avec adjuvant AS03, avant ou après l'administration d'autres types de vaccins grippaux destinés à un usage prépandémique ou pandémique.

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

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

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

Le vaccin ne doit normalement pas être administré en même temps que d'autres vaccins. Cependant, si la co-administration avec un autre vaccin est considérée comme indispensable, les vaccins doivent être administrés dans 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 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

Aucune donnée chez les femmes enceintes n'est disponible avec Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg ou avec un autre vaccin contenant l'adjuvant AS03.

Les études sur l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire et foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'administration du vaccin aux femmes enceintes, en prenant en compte les recommandations officielles.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg durant l'allaitement. Les bénéfices potentiels pour la mère et les risques encourus par l'enfant devront être évalués avant d'administrer Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg pendant l'allaitement.

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

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4.8 «Effets Indésirables» peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

- Au cours des essais cliniques :

Des études cliniques ont évalué l'incidence des événements indésirables cités ci-dessous chez approximativement 5 000 sujets de 18 ans et plus ayant reçu des formulations contenant au moins 3,75 microgrammes d'hémagglutinine et l'adjuvant AS03.

Les événements indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  et  $<1/10$ )

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

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

Très rare ( $<1/10\ 000$ )

Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : lymphadénopathie

#### Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie

#### Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalée

Peu fréquent : paresthésie, somnolence, sensations vertigineuses

#### Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : symptômes gastrointestinaux (tels que diarrhées, vomissements, douleur abdominale, nausées)

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

Fréquent : ecchymose au site d'injection, augmentation de la sudation

Peu fréquent : prurit, éruption cutanée

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : arthralgie, myalgie

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

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

Fréquent : frissons, syndrome pseudo-grippal, réactions au site d'injection (tels que chaleur, prurit)

Peu fréquent : malaise

#### • Au cours de la surveillance après commercialisation

Aucune donnée sur la surveillance après commercialisation n'est disponible après administration de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg.

Au cours de la surveillance après commercialisation du vaccin grippal trivalent interpandémique, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

#### Peu fréquent :

Réactions cutanées généralisées incluant urticaire.

#### Rare :

Névrалgie, convulsions, thrombocytopénie transitoire.

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

#### Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

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

Ce vaccin contient du thiomersal (un composant organomercuriel) 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

### Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004:

Dans les études cliniques chez les sujets de 18 à 60 ans évaluant l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) les réponses en anticorps (anti-hémagglutinine HA) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre A/Vietnam/1194/2004				
	Schéma vaccinal J0 et J21		Schéma vaccinal 0 et 6 mois		
	21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose N=925	21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose N=924	21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose N=55	7 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose N=47	21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose N=48
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Après deux doses administrées à 21 jours ou 6 mois d'intervalle, les titres en anticorps neutralisants ont été multipliés par 4 chez 96,0% des sujets et 98-100% des sujets avaient un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1:80.

Le suivi de 50 sujets âgés de 18 à 60 ans ayant reçu deux doses (J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a montré que 84% étaient séroprotégés (titre IH >1:40) à J42 comparé à 54% à J180. Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4, ont été observés chez 87,5% des sujets à J42 et 72% des sujets à J180.

Dans une autre étude clinique, 152 des sujets âgés de plus de 60 ans (stratifiés par tranches d'âge : 61 à 70 ans, 71 à 80 ans et >80 ans) ont reçu à J0 et J21, soit une dose simple, soit une double dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). A J42, les réponses en anticorps (anti-hémagglutinine HA) étaient les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre A/Vietnam/1194/2004 (J42)					
	61 à 70 ans		71 à 80 ans		>80 ans	
	Dose simple N=91	Double dose N=92	Dose simple N=48	Double dose N=43	Dose simple N=13	Double dose N=10
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%

Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7
--	------	------	------	------	-----	-----

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Bien qu'une réponse immunitaire suffisante ait été atteinte à J42 après l'administration de deux doses simples (à J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), une réponse plus importante a été observée après l'administration de deux doubles doses de vaccin.

Des données très limitées chez des sujets de plus de 80 ans, séronégatifs (N=5) ont montré qu'aucun d'entre eux n'a été séroprotégé après deux administrations d'une dose simple de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Cependant, après l'administration de 2 doubles doses de vaccin, le taux de séroprotection à J42 était de 75%.

A J180, les taux de séroprotection chez les sujets de plus de 60 ans étaient de 52,9% pour ceux ayant reçu deux doses simples (J0 et J21) et de 69,5% pour ceux ayant reçu deux doubles doses (J0 et J21).

De plus, 44,8% et 56,1% des sujets de ces deux groupes respectifs de doses ont eu des titres sériques en anticorps neutralisants multiplié par 4 entre J0 et J42, avec un titre d'au moins 1:80 pour 96,6% et 100% d'entre eux.

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) :

Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine contre la souche A/Indonesia/5/2005 induites par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005		
	Schéma vaccinal J0 et J21	Schéma vaccinal 0 et 6 mois	
	21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose N=924	7 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose N=47	21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose N=48
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	4,9	12,9	18,5

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4 contre la souche A/Indonesia/5/2005 ont été obtenus chez plus de 90% des sujets après administration de deux doses quel que soit le schéma vaccinal. Après deux doses administrées à 6 mois d'intervalle tous les sujets avaient un titre en anticorps neutralisant d'au moins 1:80..

Une autre étude chez 50 sujets âgés de 18 à 60 ans a montré que les taux de séroprotection des anticorps anti-hémagglutinine (anti HA) 21 jours après une seconde dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 étaient de 20% contre la souche A/Indonesia/5/2005, de 35% contre A/Anhui/01/2005 et de 60% contre A/Turkey/Turkey/1/2005.

Chez 152 sujets âgés de plus de 60 ans les taux de séroprotection et de séroconversion des anticorps anti-hémagglutinine contre A/Indonesia/5/2005 à J42 après l'administration de deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 étaient de 23%, et le facteur de séroconversion était de 2,7. Des titres en anticorps neutralisants d'au moins 1:40 ou d'au moins 1:80 ont été atteints respectivement chez 87% et 67% des 87 sujets évalués.

Administration d'une dose de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005 après une ou deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004.

Dans une étude clinique, des sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée, soit de A/Vietnam/1194/2004, soit de A/Indonesia/5/2005, six mois après avoir reçu une primovaccination avec une dose (à J0) ou deux doses (à J0 et J21) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Contre la souche A/Vietnam 21 jours après rappel par A/Vietnam N=46		Contre la souche A/Indonesia 21 jours après rappel avec A/Indonesia N=49	
	Après primovaccination avec une dose	Après primovaccination avec deux doses	Après primovaccination avec une dose	Après primovaccination avec deux doses
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Taux de séroconversion après rappel <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Facteur de séroconversion après rappel <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40

<sup>2</sup> Taux de séroconversion après rappel : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant le rappel et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant le rappel et ayant un titre multiplié par 4

<sup>3</sup> Facteur de séroconversion après rappel : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) après rappel et avant rappel.

Quel que soit le nombre de doses (1 ou 2) en primovaccination administrées 6 mois plus tôt, le taux de séroprotection contre A/Indonesia était  $>80\%$  après une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Le taux de séroprotection contre A/Vietnam était  $>90\%$  après une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005, Tous les sujets ont atteint un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1:80 contre chacune des deux souches quel que soit le type d'hémagglutinine présente dans le vaccin et quel que soit le nombre de doses antérieur.

Dans une autre étude clinique, 39 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin adjuvanté AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/5/2005 quatorze mois



après administration de deux doses (à J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Le taux de séroprotection contre la souche A/Indonesie était de 92% , 21 jours après la dose de rappel et de 69,2% à J180.

#### Informations issues des données non-cliniques :

La capacité du vaccin à induire une protection contre les souches homologues et hétérologues du vaccin a été évaluée en pré-clinique avec des inoculations d'épreuve (challenge) chez le furet.

Dans chaque expérience, quatre groupes de six furets ont été immunisés par voie intramusculaire avec un vaccin adjuvanté avec AS03 contenant de l'hémagglutinine dérivée de la souche A/Vietnam/1194/04 (H5N1 - NIBRG-14). Des doses de 15 - 5 - 1,7 ou 0,6 microgrammes d'hémagglutinine ont été testées dans l'expérience du challenge homologue, et des doses de 15 - 7,5 - 3,8 ou 1,75 microgrammes d'hémagglutinine ont été testées dans l'expérience du challenge hétérologue. Les groupes contrôles ont inclus des furets immunisés avec l'adjuvant seul, le vaccin non-adjuvanté (15 microgrammes de HA) ou une solution saline tamponnée de phosphate. Les furets ont été vaccinés à J0 et à J21 et exposés par voie intratrachéale à J49 à une dose létale de A/Vietnam/1194/04 (H5N1) ou de A/Indonesie/5/05 (H5N1) hétérologue. Parmi les animaux ayant reçu le vaccin adjuvanté, respectivement 87% et 96% ont été protégés contre la dose létale homologue ou hétérologue. L'excrétion virale au niveau des voies respiratoires supérieures a été aussi diminuée chez les animaux vaccinés comparativement aux groupes contrôles, suggérant une diminution du risque de transmission virale. Dans les groupes contrôles (avec et sans adjuvant), tous les animaux sont morts ou ont été euthanasiés lorsqu'ils étaient moribonds, trois à quatre jours après le début de l'exposition à la dose létale.

#### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

#### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryologique, foetale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

### **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

#### **6.1 Liste des excipients**

*Flacon de suspension :*

Polysorbate 80  
Octoxynol 10  
Thiomersal  
Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique dodécahydraté ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Phosphate monopotassique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Chlorure de potassium (KCl)  
Chlorure de magnésium ( $\text{MgCl}_2$ )  
Eau pour préparations injectables

*Flacon d'émulsion :*

Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique dodécahydraté ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Phosphate monopotassique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Chlorure de potassium (KCl)

Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

## 6.2 Incompatibilités

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

## 6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, le vaccin doit être administré dans les 24 heures. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

## 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

*Une boîte contient :*

- une boîte de 50 flacons (verre de type I) de 2,5 ml de suspension (0,25 ml x 10 doses) munis d'un bouchon-piston (butyle).
- deux boîtes de 25 flacons (verre de type I) de 2,5 ml d'émulsion (0,25 ml x 10 doses) munis d'un bouchon-piston (butyle).

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) correspond à 10 doses de vaccin (5 ml).

## 6.6 Précautions particulières de manipulation

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg se présente en deux flacons :

Flacon A : flacon multidose contenant l'antigène (suspension).

Flacon B : flacon multidose contenant l'adjuvant (émulsion).

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

### Instructions pour la reconstitution et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion et la suspension doivent être amenées à température ambiante, être secouées et inspectées visuellement, afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé, ne pas utiliser le vaccin.
2. Le vaccin est reconstitué en ajoutant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'émulsion (flacon B) au contenu du flacon contenant la suspension (flacon A).
3. Après addition de l'émulsion à la suspension, le mélange doit être bien agité. Une fois reconstitué, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, ne pas utiliser le vaccin.
4. Le volume de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg (5 ml) après reconstitution correspond à 10 doses de vaccin.
5. Le flacon doit être secoué avant chaque administration.
6. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml doit être prélevée avec une seringue pour injection.

7. L'aiguille utilisée pour le prélèvement doit être remplacée par une aiguille adaptée à l'injection intramusculaire.

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgique

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

EU/1/08/478/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26/09/2008

**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.emea.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**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

Sächsisches Serumwerk Dresden  
Branche de GlaxoSmithKline Biologicals  
Zirkustraße 40, D-01069 Dresden  
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, rue de l'Institut  
B-1330 Rixensart  
Belgique

**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.

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

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

*Système de pharmacovigilance*

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 6 (datant de mars 2009) présentée dans le module 1.8.1 du dossier de demande 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.

*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 détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'accepté dans la version 4 (datant d'Avril 2008) du Plan de Gestion du Risque (PGR) présentée dans le module 1.8.2 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le marché, ainsi que dans toutes les mises à jour ultérieures du PGR établies par le CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR mis à jour devra être soumis avec le prochain rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise :

- Dès réception d'une nouvelle information pouvant avoir un impact sur les spécifications en cours relatives à la tolérance, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation du risque,
- Dans un délai de 60 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque),
- A la demande de l'EMEA.

## PSURs

En dehors d'une pandémie, la périodicité et le format des PSURs normaux seront utilisés.

La soumission des PSURs de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg durant la pandémie grippale :

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

Par conséquent, dès qu'une pandémie est déclarée (Phase 6 du plan mondial OMS de préparation à une pandémie de grippe) et dès que le vaccin prépandémique est utilisé, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra soumettre plus fréquemment des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance simplifiés selon une périodicité et un format définis dans les recommandations « CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context" (EMA/49993/2008) et toute mise à jour ultérieure.

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé



## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**CONDITIONNEMENT CONTENANT 1 BOÎTE DE 50 FLACONS DE SUSPENSION ET 2 BOÎTES DE 25 FLACONS D'EMULSION**

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspension et émulsion pour émulsion injectable  
Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

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

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Vaccin grippal fragmenté inactivé, contenant l'antigène analogue à :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14) 3,75 microgrammes\*

L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

\* hémagglutinine

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80  
Octoxynol 10  
Thiomersal  
Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique dodécahydraté ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Phosphate monopotassique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Chlorure de potassium (KCl)  
Chlorure de magnésium ( $\text{MgCl}_2$ )  
Eau pour préparations injectables

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension et émulsion pour émulsion injectable

50 flacons : suspension  
2 x 25 flacons : émulsion

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) correspond à 10 doses de vaccin (5 ml).

1 dose = 0,5 ml

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

Voie intramusculaire  
Agiter avant emploi  
Lire la notice avant utilisation

**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**

La suspension et l'émulsion doivent être mélangées avant administration

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**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**

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgique

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

EU/1/08/478/001

**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

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE DE 50 FLACONS DE SUSPENSION**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspension pour émulsion injectable  
Vaccin grippal prépandémique (H5N1)

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

Vaccin grippal fragmenté inactivé, contenant l'antigène analogue à :  
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14) 3,75 microgrammes \*

\* hémagglutinine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Polysorbate 80  
Octoxynol 10  
Thiomersal  
Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique dodécahydraté (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Phosphate monopotassique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Chlorure de potassium (KCl)  
Chlorure de magnésium (MgCl<sub>2</sub>)  
Eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension pour émulsion injectable  
50 flacons : suspension

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

Voie intramusculaire  
Agiter avant emploi  
Lire la notice avant utilisation

**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**

Suspension devant être exclusivement mélangée avec l'émulsion avant administration

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**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 MARCHE**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

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

EU/1/08/478/001

**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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE DE 25 FLACONS D'EMULSION**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Emulsion pour émulsion injectable pour Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

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

Adjuvant AS03 composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique dodécahydraté (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Phosphate monopotassique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Chlorure de potassium (KCl)  
Eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Emulsion pour émulsion injectable  
25 flacons : émulsion

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

Voie intramusculaire  
Agiter avant emploi  
Lire la notice avant utilisation

**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**

Emulsion devant être exclusivement mélangée avec la suspension avant administration

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**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 MARCHE**

GlaxoSmithkline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

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

EU/1/08/478/001

**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  
FLACON DE SUSPENSION**

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

Flacon A

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline  
Biologicals 3,75 µg suspension pour émulsion injectable  
I.M.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

A reconstituer avec le flacon B avant administration

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution : utiliser dans les 24 heures et conserver à une température de dépassant pas 25°C.

Date et heure de reconstitution :

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

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

10 doses (2,5 ml)

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES  
FLACON D'EMULSION**

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

Flacon B  
Emulsion pour émulsion injectable pour Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg  
I.M.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

A reconstituer avec le flacon A avant administration

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

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

10 doses (2,5 ml)

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg suspension et émulsion pour émulsion injectable Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)**

**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 votre pharmacien.
- Ce vaccin vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- 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 ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg
3. Comment est administré Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg
6. Informations supplémentaires

#### **1. Qu'est-ce que Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg et dans quel cas est-il utilisé**

Vaccin grippal prépandémique GlaxoSmithKline (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg est un vaccin utilisé chez les adultes à partir de 18 ans. Il est destiné à être administré avant ou pendant la prochaine pandémie grippale pour prévenir la grippe due à la souche H5N1 du virus.

Une grippe pandémique est un type de grippe survenant à intervalles variables, de moins de 10 ans à plusieurs décennies. Elle se répand rapidement à travers le monde. Les symptômes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe saisonnière mais sont en général plus sévères.

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

Comme tous les vaccins, Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg**

**Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)  
GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg ne doit jamais vous être administré**

- Si vous avez précédemment présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté,

inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg (listés à la fin de cette notice) ou à tout autre composant pouvant être présent à l'état de traces tel que œuf et protéine de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine (antibiotique) ou désoxycholate de sodium. 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.

- Si vous avez une infection sévère avec une température élevée (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème. Votre médecin vous informera si vous pouvez être vacciné avec Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg.

Ne pas administrer Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg si vous êtes concerné par l'une des situations décrites ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant de vous faire vacciner.

### **Faites attention avec Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg**

- 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 et aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde, au sulfate de gentamicine (antibiotique) ou au désoxycholate de sodium. (voir rubrique 6 « Informations supplémentaires »).
- Si vous avez des problèmes de système immunitaire, car votre réponse au vaccin pourra être diminuée.
- Si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg.

### **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 pharmacien.

Il n'existe aucune donnée sur l'administration concomitante de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg avec d'autres vaccins. Aussi, Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg ne doit pas être administré en même temps que d'autres vaccins. Cependant, si cela ne peut être évité, l'autre vaccin devra être administré dans l'autre bras. Les effets indésirables éventuels peuvent être alors plus sévères.

Si vous prenez des médicaments qui diminuent votre immunité aux infections ou si vous avez un autre type de traitement qui modifie votre système immunitaire (tel que la radiothérapie), Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg peut toujours être administré mais votre réponse au vaccin pourra être diminuée.

### **Grossesse et allaitement**

Aucune donnée n'est disponible chez la femme enceinte ou qui allaite. Votre médecin doit donc évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'administration de ce vaccin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être, ou bien si vous envisagez de l'être, ainsi que si vous allaitez, et suivez ses conseils.

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

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

**Informations importantes concernant certains composants de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg**

Du thiomersal (conservateur) est présent dans ce produit, et il peut entraîner une réaction allergique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium et moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire quasiment sans sodium et sans potassium.

**3. Comment est administré Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg**

Vous recevrez deux doses de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg. La seconde dose doit vous être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines.

Si vous avez plus de 80 ans, il est possible que vous receviez deux doubles doses de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg. La première double dose sera injectée à une date déterminée et la seconde double dose sera injectée de préférence 3 semaines après.

Le médecin ou l'infirmière vous administrera Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg en pratiquant une injection dans le muscle de la partie supérieure du bras.

Le vaccin ne doit jamais être injecté dans une veine ou sous la peau.

Les doubles doses seront administrées dans les bras opposés.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivants la vaccination avec les vaccins grippaux saisonniers.

Ces effets indésirables sont susceptibles de survenir avec Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg :

**Très rare (pouvant survenir pour plus d'1 dose de vaccin sur 10 000) :**

- Inflammation temporaire du cerveau et des nerfs provoquant douleur, faiblesse et paralysie pouvant s'étendre à tout le corps.
- Rétrécissement ou obstruction des vaisseaux sanguins avec atteinte rénale

**Rare (pouvant survenir pour plus d'1 dose de vaccin sur 1 000) :**

- Réactions allergiques pouvant conduire à une baisse sévère de la pression artérielle qui, si elle n'est pas traitée, peut conduire à un choc, à un coma et à la mort.
- Convulsions
- Douleurs sévères pulsatiles ou lancinantes sur le trajet d'un ou plusieurs nerfs
- Taux anormalement bas de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des bleus

**Peu fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 100) :**

- Réactions cutanées généralisées y compris urticaire

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

Les effets indésirables survenus avec Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg au cours des essais cliniques sont listés ci-dessous:

**Très fréquent (pouvant survenir pour plus d'1 dose de vaccin sur 10) :**

- Fatigue
- Maux de tête
- Douleur, rougeur, gonflement ou induration au site d'injection
- Fièvre
- Douleurs musculaires, douleurs articulaires

**Fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10):**

- Chaleur, démangeaison ou bleu au site d'injection
- Sueurs, frissons, symptômes pseudo-grippaux
- Gonflement des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne

**Peu fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 100) :**

- Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- Sensations vertigineuses
- Somnolence
- Insomnie
- Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, nausées
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Malaise

Ces réactions disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jours.

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 ou votre pharmacien.

**5. Comment conserver Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg**

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

**Avant reconstitution du vaccin :**

Ne pas utiliser la suspension et l'émulsion 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 reconstitution du vaccin :**

Après reconstitution, utiliser le vaccin dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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 supplémentaires

### Que contient Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

- Substance active:  
Après reconstitution, une dose (0,5 ml) contient 3,75 microgrammes d'hémagglutinine pour la souche suivante du vaccin grippal :  
  
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)
- Adjuvant :  
Le flacon d'émulsion contient un « adjuvant » (AS03). Ce composant contient du squalène (10,69 milligrammes), du DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et du polysorbate 80 (4,86 milligrammes). Les adjuvants sont utilisés pour améliorer la réponse immunitaire du corps au vaccin.
- Autres composants :  
Les autres composants sont : polysorbate 80, octoxynol 10, thiomersal, chlorure de sodium (NaCl), phosphate disodique dodécahydraté ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), phosphate monopotassique ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), chlorure de potassium (KCl), chlorure de magnésium ( $\text{MgCl}_2$ ), eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg contient :

- Une boîte de 50 flacons de 2,5 ml de suspension (substance active) correspondant à 10 doses
- Deux boîtes de 25 flacons de 2,5 ml d'émulsion (adjuvant) correspondant à 10 doses

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.  
L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés. Le vaccin reconstitué est une émulsion blanchâtre.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut, 89  
B-1330 Rixensart  
Belgique

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**  
GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**  
GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**България**  
ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**  
GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Česká republika**

**Malta**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
gsk.czmail@gsk.com

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tel: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

#### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

#### **España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

#### **France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

#### **Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

#### **Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

#### **Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

#### **Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

#### **Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tel: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

#### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

#### **Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

#### **Portugal**

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FLPT@gsk.com

#### **România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: + 40 (0)21 3028 208

#### **Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

#### **Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

#### **Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

#### **Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

#### **United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997



**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel. +370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'EMA : <http://www.emea.europa.eu/>

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

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg se présente en deux flacons :

Flacon A : flacon multidose contenant l'antigène (suspension)

Flacon B : flacon multidose contenant l'adjuvant (émulsion).

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour la reconstitution et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion et la suspension doivent être amenées à température ambiante, être secouées et inspectées visuellement, afin de détecter la présence de toute particule étrangère inhabituelle et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre des cas est observé, ne pas utiliser le vaccin.
2. Le vaccin est reconstitué en ajoutant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'émulsion (flacon B) au contenu du flacon contenant la suspension (flacon A).
3. Après addition de l'émulsion à la suspension, le mélange doit être bien agité. Une fois reconstitué, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, ne pas utiliser le vaccin.
4. Le volume de Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg (5ml) après reconstitution correspond à 10 doses de vaccin.
5. Le flacon doit être secoué avant chaque administration.
6. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml doit être prélevée avec une seringue pour injection.
7. L'aiguille utilisée pour le prélèvement doit être remplacée par une aiguille adaptée à l'injection intramusculaire.

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