

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Celldemic suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal zoonotique (H5N1) (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant, produit en culture cellulaire)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-souche analogue (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgrammes**
par dose de 0,5 mL

* Cultivé sur cellules MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*).

** Exprimé en microgrammes d'hémagglutinine.

Adjuvant MF59C.1 contenant par dose de 0,5 mL :

Squalène	9,75 milligrammes
Polysorbate 80	1,175 milligramme
Trioléate de sorbitane	1,175 milligramme
Citrate de sodium	0,66 milligramme
Acide citrique	0,04 milligramme

Celldemic peut contenir des résidus à l'état de trace de bêta-propiolactone, de polysorbate 80 et de bromure de cétyltriméthylammonium, des substances qui sont utilisées dans le procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension blanche laiteuse.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Celldemic est indiqué pour l'immunisation active contre la grippe causée par le virus grippal A de sous-type H5NI chez les adultes et les enfants âgés de 6 mois et plus.

Celldemic doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants âgés de 6 mois et plus

Celldemic doit être administré par voie intramusculaire selon un schéma de deux doses de 0,5 mL

chacune. Il est recommandé d'observer un intervalle de trois semaines entre l'administration de la première et de la seconde dose.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique (nourrissons âgés de moins de 6 mois)

La sécurité et l'efficacité de Celldemic chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dose(s) de rappel

La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie. Une diminution précoce des titres d'anticorps a été observée, en particulier chez les adultes (voir rubrique 5.1).

Interchangeabilité

Il n'existe pas de données étayant l'interchangeabilité de Celldemic avec d'autres vaccins H5 monovalents.

Mode d'administration

Celldemic doit être administré par voie intramusculaire.

Il est préférable d'injecter le vaccin dans le muscle deltoïde chez les sujets âgés de 12 mois et plus et la dans face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons âgés de 6 à moins de 12 mois.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Ce vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la manipulation et l'élimination, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux éventuels résidus à l'état de trace tels que la bêta-propiolactone, le bromure de cétyltriméthylammonium et le polysorbate 80. Antécédents de réaction anaphylactique (c'est-à-dire de réaction engageant le pronostic vital) après l'administration d'un vaccin grippal.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin. Une surveillance étroite pendant au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, incluant des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir lors d'une vaccination comme réaction psychogène à

l'injection à l'aide d'une aiguille. Il est important de prendre des précautions afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concurrente

La vaccination doit être différée chez les sujets présentant un syndrome fébrile ou une infection aigus sévères. Cependant, la présence d'une infection mineure et/ou d'une légère fièvre ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme lors de toute injection intramusculaire, le vaccin doit être administré avec précaution chez les sujets sous traitement anticoagulant ou chez ceux qui présentent une thrombopénie ou tout trouble de la coagulation (par exemple hémophilie) en raison de la possibilité de saignement ou d'ecchymose chez ces sujets après une administration par voie intramusculaire.

Limites de l'efficacité du vaccin

Il n'existe pas de corrélat de protection établi contre la grippe causée par le virus grippal A (H5N1). Selon les réponses immunitaires à médiation humorale contre la souche vaccinale A/turkey/Turkey/1/2005 après l'administration de deux doses de Celldemic, comme avec tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés. Un certain degré d'immunité croisée a été observé vis-à-vis des virus H5N1 de clades différents de celui de la souche vaccinale et après une vaccination de rappel hétérologue (vaccin H5N6) (voir rubrique 5.1). Cependant, le niveau de protection qui peut être conféré contre les souches d'autres sous-types ou clades n'est pas connu.

Durée de protection

La durée de protection après la primovaccination n'est pas connue.

Une diminution des titres d'anticorps a été observée lors des mesures effectuées 6 mois et 12 mois après la primovaccination.

Sujets immunodéprimés

L'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin n'ont pas été évaluées chez des sujets immunodéprimés, y compris des sujets recevant un traitement immunosuppresseur. La réponse immunitaire à Celldemic peut être plus faible chez les sujets immunodéprimés et peut ne pas être suffisante pour conférer une protection.

Convulsions

Bien qu'il n'existe pas de données post-commercialisation concernant l'utilisation de Celldemic, des cas de convulsions (avec ou sans fièvre) ont été rapportés pendant la pandémie de 2009 avec des vaccins H1N1 contenant l'adjuvant MF59, qui est également utilisé dans Celldemic.

Dans la majorité des cas, les convulsions fébriles sont survenues chez des enfants. Certains cas ont été observés chez des sujets ayant des antécédents d'épilepsie. Il convient d'être particulièrement attentif aux sujets atteints d'épilepsie et le médecin doit informer les sujets vaccinés (ou leurs parents) du risque de survenue de convulsions (voir rubrique 4.8).

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement

« sans sodium ».

Potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Si Celldemic est administré en même temps que d'autres vaccins injectables, les injections doivent toujours être effectuées dans des membres différents. Il convient de noter que l'intensité des effets indésirables peut être majorée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Celldemic chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

Celldemic n'a pas été étudié chez les femmes qui allaitent. Le vaccin ne devrait pas être excrété dans le lait maternel et aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est prévisible.

Fertilité

Une étude de toxicité sur la reproduction et le développement effectuée chez des lapines ayant reçu Celldemic n'a pas mis en évidence d'altération de la fertilité.

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

Celldemic n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes âgés de 18 ans et plus

Les réactions locales et systémiques les plus fréquentes rapportées chez les adultes dans les 7 jours suivant l'administration étaient : douleur au site d'injection (51 %), fatigue (22 %), céphalée (20 %), malaise (19 %), myalgie (14 %) et arthralgie (11 %).

Des réactions sévères chez les sujets recevant le vaccin H5N1c avec adjuvant (aH5N1c) ont été rapportées chez 1 % ou moins de sujets pour chaque réaction. La réactogénicité était plus élevée après la première dose qu'après la seconde.

Les données concernant la sécurité d'une vaccination de rappel hétérologue avec un vaccin H5N6c avec adjuvant (aH5N6c) ont été évaluées dans l'étude V89_18E1 au cours de laquelle 258 sujets ont été vaccinés. Parmi les participants à l'étude, 158 sujets avaient reçu le vaccin aH5N1c environ six ans auparavant dans l'étude V89_18. Le profil de sécurité après l'administration d'une ou deux doses du

vaccin aH5N6c en vaccination de rappel hétérologue était comparable à celui observé dans les études cliniques menées avec le vaccin aH5N1c.

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont fondées sur les données de trois études cliniques menées chez 3 579 sujets (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA selon la convention de fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les adultes âgés de 18 ans et plus

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie
Affections du système nerveux	Céphalée		Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales		Perte d'appétit, nausées	Diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash cutané, prurit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie, arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection, fatigue, malaise	Frissons, ecchymose au site d'injection, induration au site d'injection, fièvre	Érythème au site d'injection, hémorragie au site d'injection

Population âgée

Les taux de réactions locales et systémiques sollicitées étaient généralement plus faibles chez les sujets âgés de 65 ans et plus que chez les adultes plus jeunes.

Population pédiatrique (6 mois à moins de 18 ans)

Les données de sécurité clinique de Celldemic chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans ont été collectées dans l'étude V89_11.

C'était une étude de phase II multicentrique, randomisée contrôlée, en aveugle pour l'investigateur, menée chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans qui ont reçu deux doses de 0,5 mL (vaccin contenant 7,5 mcg d'HA du virus H5N1 et 0,25 mL d'adjuvant MF59) ou de 0,25 mL (vaccin contenant 3,75 mcg d'HA du virus H5N1 et 0,125 mL d'adjuvant MF59) à 21 jours d'intervalle.

Au total, 658 sujets inclus dans la population d'analyse de la sécurité ont reçu au moins une dose (dose de 7,5 mcg, N = 329 ; dose de 3,75 mcg, N = 329).

Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités étaient enregistrés pendant 7 jours après chaque vaccination chez l'ensemble des enfants, qui étaient répartis en deux groupes d'âge (6 mois à moins de 6 ans et 6 ans à moins de 18 ans).

Dans les deux groupes de dose de 7,5 mcg et 3,75 mcg, les effets indésirables locaux et systémiques sollicités étaient dans la majorité des cas d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours. Leur fréquence était comparable avec les doses de 7,5 mcg et 3,75 mcg.

Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités les plus fréquents ($\geq 10\%$) rapportés dans les 7 jours suivant l'administration de Celldemic chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans étaient : sensibilité du site d'injection (56 %), irritabilité (30 %), somnolence (25 %), changement des habitudes alimentaires (18 %) et fièvre (16 %).

Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités les plus fréquents ($\geq 10\%$) rapportés dans les 7 jours suivant l'administration de Celldemic chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans étaient : douleur au site d'injection (68 %), myalgie (30 %), fatigue (27 %), malaise (25 %), céphalée (22 %), perte d'appétit (14 %), nausées (13 %) et arthralgie (13 %).

Les effets indésirables locaux et systémiques survenus chez les sujets ayant reçu des doses de 7,5 mcg ou 3,75 mcg du vaccin aH5N1c dans l'étude V89_11 sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Les effets indésirables rapportés sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA selon la convention de fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les enfants et adolescents âgés de 6 mois à moins de 18 ans

Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence	
		6 mois à < 6 ans	6 ans à < 18 ans
Affections du système nerveux	Céphalée		Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées		Très fréquent
	Diminution de l'appétit ¹	Très fréquent	Très fréquent
	Vomissements	Fréquent	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie		Très fréquent
	Arthralgie		Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection/ sensibilité du site d'injection ²	Très fréquent	Très fréquent
	Érythème au site d'injection	Fréquent	Fréquent
	Induration au site d'injection	Fréquent	Fréquent
	Fatigue		Très fréquent
	Somnolence ³	Très fréquents	
	Malaise		Très fréquent
	Irritabilité	Très fréquent	
	Fièvre	Très fréquent ⁴	Fréquent

¹ Les effets indésirables « changement des habitudes alimentaires » et « perte d'appétit » ont été rapportés chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans et de 6 ans à moins de 18 ans respectivement.

² L'effet indésirable « sensibilité du site d'injection » a été rapporté chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans.

³ L'effet indésirable « somnolence » a été rapporté chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans.

⁴ Dans la groupe d'âge de 6 mois à moins de 6 ans, le taux d'incidence de la fièvre était de 16 % chez les enfants ayant reçu la dose de 7,5 mcg et de 8 % chez ceux qui avaient reçu la dose de 3,75 mcg.

Description de certains effets indésirables

Il n'existe pas de données post-commercialisation après l'administration de Celldemic. Cependant, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation après l'administration de tout vaccin grippal (tableau 3).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation après l'administration de tout vaccin grippal

Classe de système d'organes MedDRA	Effet indésirable¹
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques, telles qu'hypersensibilité immédiate, une anaphylaxie incluant une dyspnée, un bronchospasme, un œdème laryngé, entraînant dans de rares cas un choc anaphylactique
Affections du système nerveux	Névralgie, paresthésie, névrite, convulsions, encéphalomyélite, syndrome de Guillain-Barré, réactions liées à l'anxiété causée par la vaccination, incluant prodromes de syncope et syncope
Affections vasculaires	Vasculite pouvant entraîner une atteinte rénale transitoire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées généralisées telles qu'une urticaire, un rash non spécifique et des réactions allergiques locales incluant l'angioedème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gonflement étendu d'un membre vacciné

¹ Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

De plus, les effets indésirables ci-dessous ont été notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation avec un vaccin H1N1 contenant un adjuvant (un vaccin grippal monovalent qui était autorisé à partir de l'âge de 6 mois pendant la pandémie de grippe de 2009 et qui contenait le même adjuvant MF59 que Celldemic) (tableau 4).

Tableau 4 : Effets indésirables notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation après l'utilisation d'un vaccin grippal pandémique similaire (vaccin aH1N1)

Classe de système d'organes MedDRA	Effet indésirable¹
Affections du système nerveux	Somnolence
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie

¹ Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données concernant un surdosage du vaccin Celldemic. En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et, le cas échéant, l'administration d'un traitement symptomatique sont recommandées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccin grippal, code ATC J07BB02.

Mécanisme d'action

Celldemic confère une immunisation active contre la souche du virus grippal contenue dans le vaccin. Celldemic induit une réponse humorale contre les hémagglutinines des virus grippaux A de sous-type H5. Les anticorps neutralisent les virus grippaux. Il n'a pas été établi de corrélation entre des niveaux spécifiques des titres d'anticorps mesurés par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) après la vaccination avec le vaccin grippal inactivé et la protection contre la grippe, mais les titres d'anticorps IH ont été utilisés pour mesurer l'efficacité du vaccin. Les anticorps contre un type ou sous-type du virus grippal confèrent une protection limitée, ou ne protègent pas, contre un autre type ou sous-type. En outre, les anticorps dirigés contre un variant antigénique du virus grippal pourraient ne pas protéger contre un nouveau variant antigénique du même type ou sous-type. Celldemic contient l'adjuvant MF59C.1 (MF59), qui est destiné à augmenter et élargir la réponse immunitaire spécifique aux antigènes et à prolonger la durée de la réponse immunitaire.

Adultes

L'étude V89_18 est une étude de phase III multicentrique, randomisée contrôlée, en aveugle pour l'investigateur, menée aux États-Unis chez des adultes âgés de 18 ans et plus qui ont reçu soit le vaccin aH5N1c soit un placebo (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % [9 mg/mL] à 21 jours d'intervalle. Au total, 2 988 sujets (18 à < 65 ans, N = 1 488 ; ≥ 65 ans, N = 1 500) inclus dans la population per protocole ont reçu les deux doses du vaccin aH5N1c (N = 2 249) ou le placebo (N = 739). Les titres d'anticorps contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) mesurés par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ont été déterminés dans des échantillons de sérum prélevés 21 jours après l'administration de la seconde dose.

Les titres d'anticorps IH ont été évalués selon des critères prédéfinis pour le pourcentage de sujets présentant une séroconversion (définie comme une augmentation d'un titre IH < 1:10 avant la vaccination à un titre ≥ 1:40 après la vaccination, ou comme une multiplication par au moins un facteur 4 du titre IH ≥ 1:10 avant la vaccination) et pour le pourcentage de sujets ayant un titre IH ≥ 1:40. Les pourcentages de sujets présentant une séroconversion ou ayant un titre IH ≥ 1:40 ont été analysés par tranche d'âge (18 à moins de 65 ans et 65 ans et plus). Pour le pourcentage de sujets présentant une séroconversion, les critères de succès imposaient que la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % bilatéral soit ≥ 40 % chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans et ≥ 30 % chez ceux âgés de 65 ans et plus. Pour le pourcentage de sujets ayant un titre IH > 1:40, la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral devait être ≥ 70 % chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans et ≥ 60 % chez ceux âgés de 65 ans et plus.

Chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans et chez ceux âgés de 65 ans et plus, les critères prédéfinis pour le pourcentage de sujets présentant une séroconversion et pour le pourcentage de sujets ayant un

titre IH $\geq 1:40$ étaient atteints 21 jours après l'administration de la seconde dose (tableau 5). Des résultats d'immunogénicité comparables ont été observés dans l'étude V89_04 menée chez des adultes âgés de 18 à moins de 65 ans et dans l'étude V89_13 menée chez des adultes âgés de 65 ans et plus.

Tableau 5 : Taux de séroconversion, pourcentages de sujets ayant un titre IH $\geq 1:40$ et ratios des moyennes géométriques des titres (RMG) après l'administration du vaccin aH5N1c ou du placebo (21 jours après l'administration de deux doses) (population PPS^a – étude V89_18)

	Adultes âgés de 18 à moins de 65 ans		Adultes âgés de 65 ans et plus	
	Vaccin aH5N1c (N = 1 076)	Placebo (N = 349)	Vaccin aH5N1c (N = 1 080)	Placebo (N = 351)
Taux de séroconversion^b (IC à 95 %)	79,9 % (77,4 ; 82,3)	0,3 % (0,0 ; 1,6)	54 % (51,0 ; 57,0)	1,7 % (0,6 ; 3,7)
Titre IH $\geq 1:40$ (IC à 95 %)	95,0 % (93,4 ; 96,2)	8,5 % (5,9 ; 12,1)	85,7 % (83,3 ; 87,9)	20,8 % (16,6 ; 25,8)
RMG au jour 43 par rapport au jour 1^c (IC à 95 %)	12,7 (11,9 ; 13,5)	0,8 (0,7 ; 0,9)	4,9 (4,6 ; 5,2)	0,8 (0,8 ; 0,9)

^a Population PPS : population per protocole ; sujets ayant reçu deux doses du vaccin aH5N1c conformément au protocole de l'étude.

^b La séroconversion est définie comme une augmentation d'un titre IH $< 1:10$ avant la vaccination à un titre $\geq 1:40$ après la vaccination, ou comme une multiplication par au moins un facteur 4 du titre IH $\geq 1:10$ avant la vaccination.

^c Moyenne géométrique des titres IH au jour 43 par rapport au jour 1.

Les chiffres **en gras** indiquent que le critère prédéfini, c'est-à-dire une limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral ≥ 40 % pour la séroconversion et, pour le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps IH $\geq 1:40$, une limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral ≥ 70 % chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans et ≥ 60 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus, a été atteint.

Le test de microneutralisation (MN) a été utilisé dans l'étude V89_18 pour mesurer la réponse immunologique contre la souche homologue dans un sous-groupe de 76 adultes âgés de 18 à moins de 65 ans. Selon le test MN, une multiplication par au moins un facteur 4 des titres au jour 43 par rapport aux titres prévacinaux a été obtenue chez 90 % des sujets, avec une augmentation de 24 fois des MGT au jour 43 par rapport au jour 1.

Une diminution des titres d'anticorps a été observée 6 mois après la primovaccination, avec des RMG de 1,53 [IC à 95 % : 1,44 ; 1,61] chez les adultes âgés de 18 à moins de 65 ans et de 0,97 [IC à 95 % : 0,91 ; 1,02] chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Des RMG légèrement plus élevés, mais globalement comparables, ont été observés au 12^e mois dans les études de phase II V89_04 (RMG de 1,95 [IC à 95 % : 1,73 ; 2,19] chez les adultes âgés de 18 à moins de 65 ans) et V89_13 (RMG de 1,97 [IC à 97,5 % : 1,76 ; 2,2] chez les adultes âgés de 65 ans et plus). Il n'existe pas de données au-delà du 12^e mois.

Données de réactivité croisée chez les adultes

Réponse immunitaire croisée induite par la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)

Dans les études de phase II V89_04 et V89_13, les réponses immunitaires contre cinq souches hétérologues du virus H5N1, A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4), A/Egypt/N03072/2010 (clade 2.2.1), A/Hubei/1/2010 (clade 2.3.2), A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1.3) et A/Vietnam/1203/2004 (clade 1), ont été évaluées trois semaines après l'administration de la seconde dose. Au jour 43 par rapport au jour 1, les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps IH ont augmenté de 2 à 7,3 fois chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans (étude V89_04) et de 1,5 à 4,8 fois chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude V89_13). Au jour 43, les pourcentages de sujets présentant une séroconversion ou ayant un titre IH $\geq 1:40$ étaient de 28 % à 64 % chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans et de

17 % à 57 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Le tableau 6 présente les données de réponses immunitaires contre les souches hétérologues du virus H5N1.

Tableau 6. Taux de séroconversion, pourcentage de sujets ayant un titre IH $\geq 1:40$ et ratios des moyennes géométriques des titres (RMG) après l'administration du vaccin aH5N1c (21 jours après l'administration de deux doses) contre des souches hétérologues du virus H5N1 chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans et de 65 ans et plus (population FAS^a – études V89_04 et V89_13)

	Adultes âgés de 18 à moins de 65 ans (étude V89_04) N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Taux de séroconversion^b (IC à 97,5 %)	28 % (16 ; 41)	55 % (41 ; 69)	55 % (41 ; 69)	35 % (22 ; 49)	52 % (38 ; 66)
Titre IH $\geq 1:40$ (IC à 97,5 %)	28 % (16 ; 41)	58 % (44 ; 71)	64 % (50 ; 76)	35 % (22 ; 49)	54 % (40 ; 67)
RMG au jour 43 par rapport au jour 1^c (IC à 95 %)	2,1 (1,3 ; 3,4)	6,5 (3,6 ; 12)	7,3 (4,0 ; 13)	3,1 (1,8 ; 5,4)	7,0 (3,8 ; 13)
	Adultes âgés de 65 ans et plus (étude V89_13) N = 35				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Taux de séroconversion^b (IC à 95 %)	17 % (6 ; 36)	43 % (24 ; 63)	46 % (27 ; 66)	26 % (11 ; 46)	43 % (24 ; 63)
Titre IH $\geq 1:40$ (IC à 95 %)	17 % (6 ; 36)	49 % (29 ; 68)	57 % (37 ; 76)	26 % (11 ; 46)	51 % (32 ; 71)
RMG au jour 43 par rapport au jour 1^c (IC à 95 %)	1,5 (0,9 ; 2,6)	3,6 (1,6 ; 8,2)	4,8 (2,3 ; 10)	2,1 (1,1 ; 3,8)	4,3 (2,0 ; 9,2)

^a Population FAS : population complète d'analyse ; sujets ayant reçu au moins une dose du vaccin à l'étude et pour lesquels des données d'immunogénicité au jour 1 et au jour 43 étaient disponibles.

^b La séroconversion est définie comme une augmentation d'un titre IH $< 1:10$ avant la vaccination à un titre $\geq 1:40$ après la vaccination, ou comme une multiplication par au moins un facteur 4 d'un titre IH $\geq 1:10$ avant la vaccination.

^c Moyenne géométrique des titres IH au jour 43 par rapport au jour 1.

Selon le test de microneutralisation (MN) contre les cinq souches hétérologues, une multiplication des titres par au moins un facteur 4 au jour 43 par rapport aux titres prévacinaux a été obtenue chez 32 % à 88 % des sujets âgés de 18 à moins de 65 ans et chez 26 % à 74 % des sujets âgés de 65 ans et plus. Au jour 43 par rapport au jour 1, les MGT au test MN étaient augmentées de 4,8 à 34 fois chez les sujets âgés de 18 à moins de 65 ans (étude V89_04) et de 3,7 à 12 fois chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude V89_13).

Réponse immunitaire après une vaccination de rappel hétérologue avec un vaccin aH5N6c

L'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec un vaccin aH5N6c chez des adultes âgés de 18 ans et plus a été évaluée dans l'étude V89_18E1. C'était une étude multicentrique randomisée, en aveugle pour l'investigateur, au cours de laquelle des sujets qui avaient reçu deux doses de Celldemic environ six ans auparavant dans l'étude V89_18 (sujets primovaccinés) ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit deux doses d'un vaccin aH5N6c contenant 7,5 mcg d'HA du virus de la souche A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, clade 2.3.4.4h) et l'adjuvant MF59 à trois semaines d'intervalle, soit une dose du vaccin aH5N6c le jour 1 et un placebo (solution de

chlorure de sodium à 0,9 %) le jour 22. Les sujets qui n'avaient pas reçu Celldemic étaient considérés comme n'étant pas primovaccinés. Les titres d'anticorps contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1) mesurés par le test d'inhibition de l'héماغglutination (IH) ont été déterminés dans des échantillons de sérum prélevés 21 jours après l'administration de la seconde dose. Au jour 43 par rapport au jour 1, les titres IH avaient augmenté de 30,8 à 31,7 fois respectivement chez les sujets primovaccinés qui avaient reçu deux doses du vaccin aH5N6c (groupe 1) ou une dose du vaccin aH5N6c et une dose du placebo (groupe 2) et de 2,1 fois chez les sujets non primovaccinés. Les pourcentages de sujets présentant une séroconversion ou ayant un titre IH $\geq 1:40$ au jour 43 étaient de 89,6 % à 93,1 % chez les sujets primovaccinés (groupes 1 et 2) et de 13,4 % à 20,0 % chez les sujets non primovaccinés. Le tableau 7 présente les données de réponses immunitaires contre la souche hétérologue du virus H5N1, par groupe.

Tableau 7. Taux de séroconversion, pourcentages de sujets ayant un titre IH $\geq 1:40$ et facteurs d'augmentation des moyennes géométriques des titres (MGT) contre la souche hétérologue du virus H5N1 après la vaccination de rappel avec le vaccin aH5N6c (21 jours après la seconde vaccination) chez les adultes âgés de 18 ans et plus (population PPS^a – étude V89_18E1)

	Groupe 1 (primovaccinés contre le virus H5N1 : vaccin aH5N6c – vaccin aH5N6c) (N = 74)	Groupe 2 (primovaccinés contre le virus H5N1 : vaccin aH5N6c – placebo) (N = 69)	Groupe 3 (non primovaccinés : vaccin aH5N6c – vaccin aH5N6c) (N = 95)
Taux de séroconversion^b (IC à 95 %)	89,6 % (79,7 ; 95,7)	90,2 % (79,8 ; 96,3)	13,4 % (6,9 ; 22,7)
Titre IH $\geq 1:40$ (IC à 95 %)	93,1 % (84,5 ; 97,7)	90,9 % (81,3 ; 96,6)	20,0 % (12,1 ; 30,1)
Facteur d'augmentation des MGT au jour 43 par rapport au jour 1^c (IC à 95 %)	30,8 (23,1 ; 41,0)	31,7 (23,4 ; 43,0)	2,1 (1,6 ; 2,8)

^a Population PPS : population per protocole ; sujets ayant reçu deux doses du vaccin aH5N6c conformément au protocole de l'étude.

^b La séroconversion est définie comme une augmentation d'un titre IH $< 1:10$ avant la vaccination à un titre $\geq 1:40$ après la vaccination, ou comme une multiplication par au moins un facteur 4 d'un titre IH $\geq 1:10$ avant la vaccination.

^c Facteur d'augmentation des MGT : ratio des moyennes géométriques des titres IH au jour 43 par rapport au jour 1.

Selon le test de microneutralisation (MN), 98,6 % des sujets du groupe 1, 95,7 % des sujets du groupe 2 et 11,8 % des sujets du groupe 3 présentaient une séroconversion contre la souche hétérologue du virus H5N1 au jour 43. Les facteurs d'augmentation des moyennes géométriques des titres (MGT) étaient de 51,7 dans le groupe 1, 50,5 dans le groupe 2 et 1,7 dans le groupe 3.

Population pédiatrique âgée de 6 mois à moins de 18 ans

Les données d'immunogénicité du vaccin aH5N1c chez les enfants et adolescents âgés de 6 mois à moins de 18 ans ont été évaluées dans l'étude V89_11. Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique, randomisée contrôlée, en aveugle pour l'investigateur, menée chez des enfants et adolescents âgés de 6 mois à moins de 18 ans qui ont reçu deux doses de 0,5 mL du vaccin contenant 7,5 mcg d'HA du virus H5N1 et l'adjuvant MF59 ou de 0,25 mL du vaccin contenant 3,75 mcg d'HA du virus H5N1 et l'adjuvant MF59 à 21 jours d'intervalle.

Au total, 577 sujets inclus dans la population complète d'analyse ont reçu la dose de 7,5 mcg (N = 329) ou la dose de 3,75 mcg (N = 329). Les sujets étaient répartis en trois groupes d'âge, 6 mois

à moins de 36 mois (N = 177), 3 ans à moins de 9 ans (N = 193) et 9 ans à moins de 18 ans (N = 207) ; 53 % des sujets étaient de sexe masculin ; 73 % étaient asiatiques, 22 % étaient blancs, 3 % étaient noirs ou afro-américains. Dans les trois groupes d'âge (6 à < 36 mois, 3 à < 9 ans et 9 à < 18 ans), les titres d'anticorps IH contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) ont été mesurés dans des échantillons de sérum prélevés 21 jours après l'administration de la seconde dose.

Les pourcentages de sujets présentant une séroconversion et ayant un titre IH $\geq 1 :40$ après la vaccination ont été évalués selon des critères prédéfinis. Les critères de succès pour le pourcentage de sujets présentant une séroconversion imposaient que la limite inférieure de l'IC à 97,5 % bilatéral soit ≥ 40 % et, pour le pourcentage de sujets ayant un titre IH $\geq 1 :40$, la limite inférieure de l'IC à 97,5 % bilatéral devait être ≥ 70 % pour les trois groupes d'âge.

Dans les trois groupes d'âge (6 à < 36 mois, 3 à < 9 ans et 9 à < 18 ans), les critères prédéfinis pour le pourcentage de sujets présentant une séroconversion et ayant un titre IH $\geq 1 :40$ étaient atteints 21 jours après l'administration de la seconde dose de 7,5 mcg ou 3,75 mcg. Le tableau 8 présente les données pour la dose recommandée.

Tableau 8 : Taux de séroconversion, pourcentages de sujets ayant un titre IH $\geq 1 :40$ et ratios des moyennes géométriques des titres (RMG) après la vaccination avec le vaccin aH5N1c dans l'étude V89_11 (population FAS^a)

Formulation : 7,5 mcg d'HA/100 % de MF59				
	Population totale	Groupes d'âge		
	6 mois à < 18 ans	6 mois à < 36 mois	3 ans à < 9 ans	9 ans à < 18 ans
Taux de séroconversion^b (IC à 97,5 %)^c	96 % (93 ; 98) N = 279	99 % (94 ; 100) N = 84	98 % (92 ; 100) N = 93	92 % (85 ; 97) N = 102
Titre IH $\geq 1 :40$ (IC à 97,5 %)^c	96 % (92 ; 98) N = 287	98 % (92 ; 100) N = 91	98 % (93 ; 100) N = 94	92 % (85 ; 97) N = 102
Rapport des MGT au jour 43 par rapport au jour 1^d (IC à 97,5 %)^c	262 (190 ; 361) N = 279	302 (192 ; 476) N = 84	249 (153 ; 404) N = 93	186 (105 ; 328) N = 102
Formulation : 3,75 mcg d'HA/50 % de MF59				
Taux de séroconversion^b (IC à 97,5 %)^c	86 % (81 ; 90) N = 288	94 % (87 ; 98) N = 85	86 % (77 ; 92) N = 98	79 % (70 ; 86) N = 105
Titre IH $\geq 1:40$ (IC à 97,5 %)^c	86 % (81 ; 90) N = 288	94 % (87 ; 98) N = 85	86 % (77 ; 92) N = 98	79 % (70 ; 86) N = 105
Rapport des MGT au jour 43 par rapport au jour 1^d (IC à 97,5 %)^c	84 (61 ; 116) N = 288	116 (74 ; 181) N = 85	73 (44 ; 121) N = 98	58 (34 ; 101) N = 105

^a Population FAS : population complète d'analyse ; sujets ayant reçu au moins une dose de 7,5 ou 3,75 mcg du vaccin aH5N1c et pour lesquels des données d'immunogénicité au jour 1 et au jour 43 étaient disponibles.

^b La séroconversion est définie comme une augmentation d'un titre IH < 1:10 avant la vaccination à un titre ≥ 1:40 après la vaccination, ou comme une multiplication par au moins un facteur 4 d'un titre IH ≥ 1:10 avant la vaccination.

^c IC à 95 % utilisé pour les groupes d'âge.

^d Moyenne géométrique des titres IH au jour 43 par rapport au jour 1.

Les chiffres **en gras** indiquent que le critère prédéfini, c'est-à-dire une limite inférieure de l'IC à 97,5 % bilatéral ≥ 40 % pour la séroconversion et, pour le pourcentage de sujets ayant un titre IH ≥ 1:40, une limite inférieure de l'IC à 97,5 % bilatéral ≥ 70 %, a été atteint.

Le test de microneutralisation (MN) a été utilisé pour évaluer la réponse immunologique contre la souche homologue (A/turkey/Turkey/1/2005) chez les sujets âgés de 6 mois à moins de 18 ans (N = 69) qui avaient reçu la dose de 7,5 mcg dans l'étude V89_11. Selon le test MN, une multiplication des titres par au moins un facteur 4 fois au jour 43 par rapport aux titres prévacinaux avait été obtenue chez 100 % des sujets, avec une augmentation de 257 fois des MGT au jour 43 par rapport au jour 1.

Une diminution des titres d'anticorps a été observée lors des mesures effectuées 12 mois après la primovaccination (RMG – dose de 7,5 mcg : 12 [IC à 97,5 % : 8,76 ; 17] ; dose de 3,75 mcg : 5,62 [IC à 97,5 % : 4,05 ; 7,81]), mais les RMG étaient toujours plus élevés que dans la population adulte. Il n'existe pas de données au-delà du 12^e mois.

Données de réactivité croisée dans la population pédiatrique âgée de 6 mois à moins de 18 ans

Réponse immunitaire croisée induite par la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (clade 2.2.1)

Chez les sujets âgés de 6 mois à moins de 18 ans (étude V89_11), les réponses immunitaires contre cinq (5) souches hétérologues du virus H5N1, A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4), A/Egypt/N03072/2010 (clade 2.2.1), A/Hubei/1/2010 (clade 2.3.2), A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1.3) et A/Vietnam/1203/2004 (clade 1), ont été évaluées trois semaines après l'administration de la seconde dose. Au jour 43 par rapport au jour 1, les MGT d'anticorps IH étaient augmentées de 8 à 40 fois. Le pourcentage de sujets présentant une séroconversion ou ayant un titre IH ≥ 1:40 au jour 43 était de 32 % à 72 %. Le tableau 9 présente les données de réponses immunitaires contre les souches hétérologues du virus H5N1.

Tableau 9 : Taux de séroconversion, pourcentage de sujets ayant un titre IH ≥ 1 :40 et ratios des moyennes géométriques des titres (RMG) après l'administration du vaccin aH5N1c (21 jours après l'administration de deux doses) contre des souches hétérologues du virus H5N1 chez les sujets âgés de 6 mois à moins de 18 ans (population FAS^a – étude V89_11)

	Enfants et adolescents âgés de 6 mois à < 18 ans (étude V89_11)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Taux de séroconversion^b (IC à 97,5 %)	32 % (20 ; 46)	72 % (59 ; 84)	54 % (40 ; 67)	36 % (24 ; 50)	54 % (40 ; 68)
Titre IH ≥ 1:40 (IC à 97,5 %)	32 % (20 ; 46)	72 % (59 ; 84)	54 % (40 ; 67)	36 % (24 ; 50)	54 % (40 ; 68)
RMG au jour 43 par rapport au jour 1^c (IC à 97,5 %)	8,4 (4,0 ; 17)	40 (15 ; 109)	34 (11 ; 105)	11 (4,9 ; 25)	23 (8,5 ; 60)

^a Population FAS : population complète d'analyse ; sujets ayant reçu au moins une dose du vaccin à l'étude et pour lesquels des données d'immunogénicité au jour 1 et au jour 43 étaient disponibles.

^b La séroconversion est définie comme une augmentation d'un titre IH < 1:10 avant la vaccination à un titre ≥ 1:40 après la vaccination, ou comme une multiplication par au moins un facteur 4 d'un titre IH ≥ 1:10 avant la vaccination..

^c Moyenne géométrique des titres IH au jour 43 par rapport au jour 1.

Les résultats du test de microneutralisation contre les cinq souches hétérologues ont montré une multiplication par au moins un facteur 4 des titres MN au jour 43 chez un pourcentage important d'enfants et d'adolescents, allant de 83 % à 100 %. Au jour 43 par rapport au jour 1, les MGT MN étaient augmentées de 13 à 160 fois chez les sujets âgés de 6 mois à moins de 18 ans (étude V89_11).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

Pour l'adjuvant, voir la 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

1 an

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler. Éliminer le vaccin s'il a été congelé.
Conserver la seringue préremplie dans la boîte extérieure à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (en verre de type I) de 0,5 mL avec bouchon-piston (en caoutchouc bromobutyle) et raccord Luer Lock. Les aiguilles ne sont pas fournies dans la boîte.
Boîte de 10 seringues préremplies. Chaque seringue préremplie contient une dose de 0,5 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Agiter doucement avant utilisation. Après agitation, l'aspect normal du vaccin est une suspension blanche laiteuse.

Avant l'administration, examiner le contenu de chaque seringue préremplie pour vérifier l'absence de particules et/ou de modification de l'aspect. En cas de particules ou d'aspect anormal, ne pas administrer le vaccin.

Pour utiliser la seringue préremplie munie d'un raccord Luer Lock, retirer l'embout en le dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Une fois l'embout retiré, fixer une aiguille à la seringue en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle se verrouille en place. Utiliser une aiguille stérile de la taille appropriée pour une injection intramusculaire. Une fois l'aiguille verrouillée en place, retirer le capuchon de protection et administrer le vaccin.

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

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

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/24/1806/001

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

Date de première autorisation : 19 avril 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

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

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Soumission des PSURs lorsque Celldemic est utilisé pendant une pandémie de grippe :

En situation de pandémie, la fréquence semestrielle de soumission des PSURs peut ne pas être appropriée pour permettre la surveillance de la sécurité d'un vaccin pandémique pour lequel de hauts niveaux d'exposition sont attendus sur une courte période. Une telle situation nécessite une notification rapide des données de pharmacovigilance qui peuvent avoir des implications majeures sur le rapport bénéfice/risque lors d'une pandémie. Une analyse rapide des données de pharmacovigilance cumulatives, au regard de l'ampleur de l'exposition, sera cruciale pour les décisions réglementaires et pour la protection de la population à vacciner.

Par conséquent, dès que la pandémie sera déclarée et que le vaccin zoonotique sera utilisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre des PSURs simplifiés plus fréquents selon le calendrier défini dans le plan de gestion des risques (PGR).

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON POUR LA SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Celldemic suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal zoonotique (H5N1) (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant, produit en culture cellulaire)

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

Une dose (0,5 mL) contient : antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase) inactivé, cultivé sur cellules MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*), avec l'adjuvant MF59C.1, de la souche :

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 : squalène, polysorbate 80, trioléate de sorbitane, citrate de sodium, acide citrique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

10 seringues préremplies (0,5 mL) sans aiguille

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Agiter doucement avant utilisation.

Voie intramusculaire.

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

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

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

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie dans la boîte extérieure à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/24/1806/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE

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

Celldemic injection
Vaccin grippal zoonotique (H5N1)

IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Celldemic suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin grippal zoonotique (H5N1) (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant, produit en culture cellulaire)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Celldemic et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Celldemic
3. Comment Celldemic est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Celldemic
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Celldemic et dans quels cas est-il utilisé

Celldemic est un vaccin utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 6 mois et plus, destiné à être administré avant ou pendant les épidémies de grippe zoonotique (« zoonotique » signifie que le virus grippal peut être transmis aux humains par les animaux) ayant un potentiel pandémique pour prévenir la grippe due au virus de type H5N1 (« grippe aviaire »).

Les virus grippaux zoonotiques peuvent parfois infecter les humains et causer une maladie allant d'une infection bénigne des voies respiratoires supérieures (infection du nez et de la gorge, rhinopharyngite) à une maladie grippale progressant rapidement en pneumonie sévère, en syndrome de détresse respiratoire aiguë, en choc, et pouvant même entraîner le décès. Chez les humains, les infections sont causées principalement par contact avec des animaux infectés, mais elles ne se transmettent pas facilement d'une personne à l'autre.

Celldemic est administré avant ou pendant une épidémie de grippe aviaire ayant un potentiel pandémique. Il contient certaines parties du virus H5N1, et le virus a d'abord été inactivé afin qu'il ne provoque pas de maladie. Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, le système immunitaire reconnaît les parties du virus présentes dans le vaccin comme « étrangères » et produit des anticorps contre elles. Lorsque la personne sera en contact avec le virus, ces anticorps, ainsi que les autres composants du système immunitaire, seront capables de tuer le virus et contribueront à protéger contre la maladie. Aucun des composants du vaccin ne peut provoquer la grippe.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Celldemic

Vous ne devez jamais recevoir Celldemic :

- si vous êtes allergique
 - à la substance active ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés à la rubrique 6),
 - à la bêta-propiolactone, au polysorbate 80 ou au bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB), qui sont des substances utilisées au cours du procédé de fabrication, pouvant être retrouvées à l'état de trace ;
- si vous avez présenté dans le passé une réaction allergique sévère (par exemple une réaction anaphylactique) lors d'une vaccination contre la grippe.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin.

AVANT l'administration de ce vaccin

- Votre médecin ou infirmier/ère s'assurera qu'un traitement médical approprié est disponible et qu'une surveillance est possible, dans l'éventualité rare d'une réaction anaphylactique (une réaction allergique très sévère se manifestant par des symptômes tels que difficultés pour respirer, sensations vertigineuses, pouls faible et rapide et éruption cutanée) après l'administration de Celldemic.
- Si vous ressentez de l'anxiété à propos de la vaccination ou si vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection, vous devez le signaler à votre médecin ou infirmier/ère.
- Si vous présentez une maladie aiguë avec de la fièvre, informez-en votre médecin ou infirmier/ère. Votre médecin pourra décider de différer la vaccination jusqu'à ce que la fièvre ait disparu. Cependant, vous pouvez recevoir la vaccination si vous présentez une fièvre légère ou une infection des voies respiratoires supérieures bénigne telle qu'un rhume.
- Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez un trouble de la coagulation, une tendance aux ecchymoses ou si vous prenez un médicament pour prévenir la formation de caillots sanguins.
- Informez votre médecin ou infirmier/ère si votre système immunitaire est affaibli ou si vous recevez un traitement qui affaiblit le système immunitaire, par exemple des médicaments anticancéreux (chimiothérapie) ou des corticoïdes (voir la rubrique « Autres médicaments et Celldemic »).
- Votre médecin doit vous informer du risque de convulsions, en particulier si vous avez des antécédents d'épilepsie.

Comme tous les vaccins, Celldemic peut ne pas protéger totalement toutes les personnes vaccinées.

Enfants âgés de moins de 6 mois

Le vaccin n'est pas recommandé actuellement chez les enfants âgés de moins de 6 mois car sa sécurité et son efficacité dans cette tranche d'âge n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Celldemic

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, ou si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin. Votre médecin doit évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés à l'administration du vaccin.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Celldemic chez les femmes qui allaitent. Celldemic ne devrait pas passer dans le lait maternel et aucun effet sur les nourrissons allaités n'est donc prévisible.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains effets de la vaccination mentionnés à la rubrique 4 (Quels sont les effets indésirables éventuels ?) peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous devrez attendre que ces effets aient disparu avant de conduire et d'utiliser des machines.

Celldemic contient du sodium et du potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment Celldemic est-il administré

Le vaccin vous sera administré par votre médecin ou infirmier/ère conformément aux recommandations officielles.

Adultes et enfants âgés de 6 mois et plus :

Une dose (0,5 mL) du vaccin sera injectée dans le haut du bras (muscle deltoïde) ou de la cuisse, en fonction de l'âge et de la masse musculaire.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Celldemic peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très graves

Des réactions allergiques peuvent survenir après la vaccination, et elles peuvent être sévères. Informez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez les signes ou symptômes suivants de réaction allergique :

- difficultés pour respirer ;
- sensations vertigineuses ;
- pouls faible et rapide ;
- éruption cutanée.

Si vous présentez ces symptômes, des soins médicaux en urgence ou une hospitalisation pourraient être nécessaires.

Autres effets indésirables

Les autres effets indésirables qui peuvent survenir avec Celldemic sont énumérés ci-dessous.

Adultes âgés de 18 ans et plus

Les effets indésirables suivants sont survenus avec Celldemic dans les études cliniques menées chez des adultes, y compris des personnes âgées :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Douleur au site d'injection.
- Douleurs musculaires (myalgie).
- Douleurs articulaires (arthralgie).
- Maux de tête.
- Fatigue.

- Sensation de mal-être général (malaise).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Envie de vomir (nausées).
- Perte d'appétit.
- Frissons.
- Ecchymose au site d'injection.
- Durcissement de la peau (induration) au site d'injection.
- Fièvre.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Gonflement des ganglions lymphatiques (adénopathie).
- Sensations vertigineuses.
- Diarrhée.
- Vomissements.
- Eruption cutanée.
- Démangeaisons (prurit).
- Rougeur (érythème) au site d'injection.
- Saignement (hémorragie) au site d'injection.

En général, les personnes âgées (65 ans et plus) ont signalé moins de réactions que les adultes plus jeunes.

Enfants et adolescents âgés de 6 mois à moins de 18 ans

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés dans une étude clinique menée chez des enfants et adolescents âgés de 6 mois à moins de 18 ans.

6 mois à moins de 6 ans

Très fréquents

- Diminution de l'appétit.
- Sensibilité du site d'injection.
- Somnolence.
- Irritabilité.
- Fièvre.

Fréquents

- Rougeur (érythème) au site d'injection.
- Durcissement de la peau (induration) au site d'injection.
- Vomissements.
- Diarrhée.

6 ans à moins de 18 ans

Très fréquents

- Maux de tête.
- Nausées.
- Diminution de l'appétit.
- Douleurs musculaires (myalgie).
- Douleurs articulaires (arthralgie).
- Douleur au site d'injection.
- Fatigue.
- Sensation de mal-être général (malaise).

Fréquents

- Rougeur (érythème) au site d'injection.
- Durcissement de la peau (induration) au site d'injection.
- Fièvre.
- Vomissements.
- Diarrhée.

Les effets indésirables supplémentaires ci-dessous ont été rapportés lors de la vaccination avec des vaccins grippaux saisonniers en général, et avec un vaccin pandémique similaire à Celldemic.

- Diminution transitoire du taux de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des ecchymoses (thrombopénie transitoire).
- Réactions allergiques pouvant se manifester par des difficultés pour respirer, une respiration sifflante, un gonflement de la gorge ou provoquant une diminution dangereuse de la pression artérielle qui, si elles ne sont pas traitées, peuvent entraîner un choc. Les médecins connaissent ce risque et disposent des traitements d'urgence à utiliser en de tels cas.
- Troubles neurologiques, tels que des douleurs pulsatiles ou lancinantes intenses sur le trajet d'un ou plusieurs nerfs (névralgie), des sensations de picotements ou fourmillement (paresthésies), une inflammation des nerfs (névrite), des convulsions, une inflammation du système nerveux central (encéphalomyélite), un type de paralysie (syndrome de Guillain-Barré), évanouissement (syncope) ou sensation d'être sur le point de s'évanouir (présyncope), somnolence.
- Battements de cœur forts ou irréguliers (palpitations), rythme cardiaque anormalement rapide (tachycardie).
- Inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des troubles rénaux (vascularite).
- Réactions cutanées généralisées comprenant urticaire, éruption cutanée non spécifique, gonflement anormal de la peau, généralement autour des yeux, des lèvres, de la langue, des mains ou des pieds, dues à une réaction allergique (angioœdème).
- Gonflement étendu du membre dans lequel a été effectuée l'injection.
- Toux.
- Douleurs dans les membres, faiblesse musculaire.
- Douleur abdominale.
- Faiblesse généralisée (asthénie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Celldemic

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

N'utilisez pas Celldemic après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Éliminer le vaccin s'il a été congelé. Conserver la seringue préremplie dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Celldemic

- Substance active :

Les composants actifs du vaccin sont des protéines virales purifiées (appelées hémagglutinine et neuraminidase).

Une dose (0,5 mL) de vaccin contient 7,5 microgrammes d'hémagglutinine de la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) du virus de la grippe, cultivé sur cellules rénales canines (MDCK - *Madin Darby Canine Kidney*) (culture cellulaire spéciale dans laquelle est cultivé le virus de la grippe).

- Adjuvant :

Ce vaccin contient du MF59C.1 comme adjuvant. Les adjuvants sont des substances ajoutées à certains vaccins afin d'accélérer, d'améliorer et/ou de prolonger les effets protecteurs du vaccin. Le MF59C.1 est un adjuvant qui contient : squalène, polysorbate 80, trioléate de sorbitane, citrate de sodium et acide citrique.

- Autres composants :

Les autres composants sont : chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique et eau pour préparations injectables ; voir « Celldemic contient du sodium et du potassium » à la rubrique 2.

Comment se présente Celldemic et contenu de l'emballage extérieur

Celldemic est une suspension blanche laiteuse.

Le vaccin est présenté en seringue prête à l'emploi contenant une dose unique (0,5 mL) de suspension injectable, en boîte de 10 seringues préremplies munies d'un raccord Luer Lock. Les aiguilles ne sont pas fournies dans la boîte.

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

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

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

Il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance dans l'éventualité rare d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Agiter doucement avant utilisation. Après agitation, l'aspect normal de Celldemic est une suspension blanche laiteuse.

Avant l'administration, examiner le vaccin pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. En cas de particules et/ou de modification de l'aspect physique, ne pas administrer le vaccin.

Pour utiliser la seringue préremplie sans aiguille munie d'un raccord Luer Lock, retirer l'embout en le dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Une fois l'embout retiré, fixer une aiguille à la seringue en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle se verrouille en place. Utiliser une aiguille stérile de la taille appropriée pour une injection intramusculaire. Une fois l'aiguille verrouillée en place, retirer le capuchon de protection et administrer le vaccin.