

ANNEXE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pumarix suspension et émulsion pour émulsion injectable
Vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

A/ Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2): 3,75 microgrammes**

* cultivé sur oeufs

** hémagglutinine

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

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

La suspension et l'émulsion, une fois mélangées, forment un vaccin multidose en flacon. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipient à effet notoire : le vaccin 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 opalescente, translucide à blanchâtre, et peut légèrement sédimenter.

L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes de 18 ans et plus :

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

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

Personnes antérieurement vaccinées avec une ou deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant une hémagglutinine HA dérivée d'un clade différent du même sous-type

Adultes de 18 ans et plus : une dose de 0,5 ml à une date déterminée.

Population pédiatrique

Il y a très peu de données disponibles de sécurité et d'immunogénicité concernant l'administration à J0 et J21 d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) fabriqué selon un procédé différent et sur l'administration d'une demi-dose du même vaccin (c'est-à-dire : 1,875 microgramme d'hémagglutinine et la moitié de la quantité d'adjuvant AS03) chez les enfants de 3 à 9 ans. Voir rubriques 4.8 et 5.1.

La sécurité et l'efficacité de Pumarix chez l'enfant âgé de moins de 3 ans ainsi que chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

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

Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

Pour les instructions concernant le mélange du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique (ayant entraîné une menace du pronostic vital) à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'œuf et les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde et le désoxycholate de sodium). Cependant, en situation pandémique, il peut être justifié d'administrer le vaccin à condition que l'équipement médical de réanimation soit disponible immédiatement en cas de besoin.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration 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 listé en rubrique 6.1, au thiomersal et aux résidus à l'état de traces (tels que l'œuf et les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde et le 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.

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

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

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

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).

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Population pédiatrique

Les données cliniques chez les enfants de moins de 6 ans ayant reçu deux doses d'un autre vaccin pandémique contre la grippe (H5N1 fabriqué à Dresde, Allemagne) indiquent une augmentation de la fréquence de la fièvre (axillaire $\geq 38^{\circ}\text{C}$) après l'administration de la seconde dose. Par conséquent, la surveillance de la température et des mesures pour abaisser la fièvre (comme un traitement par antipyrétique si cela semble cliniquement nécessaire) sont recommandées après la vaccination chez les jeunes enfants (par exemple jusqu'à environ 6 ans).

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

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

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

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

Après vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite C et surtout le 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Pumarix durant la grossesse.

Un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v a été administré à des femmes à tous les trimestres de grossesse. Les informations sur les issues de grossesse à partir d'un nombre estimé de plus de 200 000 femmes vaccinées durant leur grossesse sont actuellement limitées. Aucune augmentation du risque d'issues défavorables de la grossesse n'a été mise en évidence sur plus de 100 grossesses suivies dans une étude clinique prospective.

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

Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux inactivés saisonniers sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations ou de toxicité foetale ou néonatale.

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

Allaitement

Pumarix peut être administré chez les femmes qui allaitent.

Fécondité

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

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

Résumé du profil de sécurité

Des études cliniques ont évalué l'incidence des effets indésirables chez environ 4 500 sujets de 18 ans et plus ayant reçu Pumarix ou un placebo.

Chez les sujets de 18 à 64 ans, les effets indésirables les plus fréquemment signalés après la vaccination ont été : douleur au site d'injection (80,5%), douleurs musculaires (37,2%), fatigue (25,2%), céphalées (25,1%), douleurs articulaires (17,7%) et frissons (11,1%).

Chez les sujets de plus de 64 ans, les effets indésirables les plus fréquemment signalés après la vaccination ont été : douleur au site d'injection (58,0%), douleurs musculaires (19,7%), fatigue (13,5%), céphalées (12,4%) et douleurs articulaires (10,3%).

Liste des effets indésirables

Les effets 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 ($< 1/10\ 000$)

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : lymphadénopathie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : sensations vertigineuses, paresthésie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, diarrhées

Peu fréquent : douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, troubles gastriques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sueurs

Peu fréquent : prurit, éruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : arthralgies, myalgies

Peu fréquent : mal au dos, raideur musculo-squelettique, douleur cervicale, spasmes musculaires, douleur aux extrémités

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur au site d'injection, fatigue

Fréquent : rougeur au site d'injection, gonflement au site d'injection, fièvre, frissons

Peu fréquent : réactions au site d'injection (telles que ecchymose, induration, prurit, chaleur), asthénie, douleur thoracique, malaise

Aucune donnée sur la surveillance après commercialisation n'est disponible sur Pumarix.

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de vaccins avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/California/7/2009 (H1N1) :

Affection du système immunitaire

Anaphylaxie, réactions allergiques

Affections du système nerveux

Convulsions fébriles

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Oedème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

De plus au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins grippaux trivalents saisonniers, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Rare :

Névralgie, thrombocytopénie transitoire.

Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

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

Population pédiatrique

Une étude clinique (D-H5N1-009), a évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu, soit deux doses adultes (0,5 ml) soit deux demi-doses adultes (0,25 ml) (espacées de 21 jours) d'un autre vaccin contre la grippe pandémique (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 fabriqué à Dresde en Allemagne).

Les fréquences par dose des effets indésirables locaux et généraux sollicités observés dans les groupes d'enfants ayant reçu deux doses adultes (0,5 ml) ont été plus élevées que celles observées dans les groupes d'enfants ayant reçu deux demi-doses adultes (0,25 ml), exceptée pour la rougeur dans le groupe d'enfants âgés de 6 à 9 ans. L'administration d'une seconde demi-dose adulte ou d'une seconde dose adulte n'a pas augmenté la réactogénicité, à l'exception de la fréquence des symptômes généraux qui était plus élevée après la seconde dose, en particulier la fréquence de la fièvre chez les enfants de moins de 6 ans.

Les fréquences par dose des effets indésirables sont listées ci-dessous :

Effets indésirables	3 à 5 ans		6 à 9 ans	
	Demi-dose	Pleine dose	Demi-dose	Pleine dose
Induration	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Douleur	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Rougeur	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Gonflement	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Fièvre (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Fièvre (>39°C)				
- fréquence par dose	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- fréquence par sujet	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Somnolence	7,9%	13,4%	ND	ND
Irritabilité	7,9%	18,6%	ND	ND
Perte d'appétit	6,9%	16,5%	ND	ND
Frissons	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND=non disponible

Dans d'autres études cliniques chez des enfants âgés de 6 mois à 17 ans recevant un autre vaccin contre la grippe pandémique (H5N1 A/Indonesie/05/2005 fabriqué à Dresde en Allemagne), des augmentations de la fréquence de certains effets indésirables (incluant douleur au site d'injection, rougeur et fièvre) ont été observées après la seconde dose chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Vaccin contre la grippe, code ATC : J07BB02

Effets pharmacodynamiques

Cette rubrique décrit l'expérience clinique avec les vaccins prototypes suite à leur administration avec un schéma en 2 doses.

Les vaccins prototypes contiennent des antigènes grippaux différents des virus grippaux saisonniers circulant habituellement. Ces antigènes peuvent être considérés comme de « nouveaux » antigènes et simulent une situation où la population cible à vacciner est naïve au plan immunologique. Les données obtenues avec le vaccin prototype permettront de définir la stratégie de vaccination probablement

recommandée avec le vaccin pandémique : les données d'immunogénicité, de tolérance et de réactogénicité obtenues avec les vaccins prototypes sont pertinentes pour les vaccins pandémiques.

Réponse immunitaire contre la souche vaccinale A/Indonesia/5/2005 (H5N1) :

Adultes

Des études cliniques ont évalué l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesia/05/2005 chez des sujets à partir de 18 ans après administration aux jours J0 et J21.

Dans une étude de consistance de lots (Q-Pan-H5N1-002), les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours et 6 mois après la seconde dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005			
	18-60 ans		>60 ans	
	Jour 42 N=1 488	Jour 180 N=353	Jour 42 N=479	Jour 180 N=104
Taux de séroprotection ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Taux de séroconversion ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Facteur de séroconversion ³	51,4	7,4	17,2	7,8

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

²Taux 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;

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

Vingt et un jours après la seconde dose, des titres en anticorps sériques neutralisants contre la souche A/Indonesia/5/2005 multipliés par 4 ont été obtenus chez 94,4% des sujets âgés de 18 à 60 ans et chez 80,4% des sujets de plus de 60 ans. A J42, 100% des sujets âgés de 18 à 60 ans et 96,4% des sujets âgés de plus de 60 ans avaient un titre d'au moins 1:80.

Dans une autre étude clinique (Q-Pan-H5N1-001), les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) chez les sujets âgés de 18 à 64 ans ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005		
	Jour 21 N=145	Jour 42 N=145	Jour 180 N=141
Taux de séroprotection ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Taux de séroconversion ²	42,1%	97,2%	54,6%
Facteur de séroconversion ³	4,5	92,9	5,6

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

²Taux 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;

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

Des titres en anticorps sériques neutralisants contre la souche A/Indonesia/5/2005 multipliés par 4 ont été obtenus chez 76,6% des sujets à J21, chez 97,9% des sujets à J42 et chez 91,5% des sujets à J180 et 100% des sujets avaient un titre d'au moins 1:80 à J42 et J180.

Administration d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) fabriqué selon un procédé différent

Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique (D-Pan-H5N1-009, -023), des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ont reçu deux doses à J0 et J21 de 0,5 ml (dose adulte) ou 0,25 ml (demi-dose adulte) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) à J42 et 6 mois après la seconde dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004							
	3 à 5 ans				6 à 9 ans			
	Jour 42		Jour 180		Jour 42		Jour 180	
	Demi-dose N=49	Pleine dose N=44	Demi-dose N=50	Pleine dose N=29	Demi-dose N=43	Pleine dose N=43	Demi-dose N=44	Pleine dose N=41
Taux de séroprotection ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Taux de séroconversion ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Facteur de séroconversion ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

²Taux 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;

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

Chez les enfants, la pertinence clinique du titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq$ 1:40 est inconnue.

A J42, les réponses en anticorps neutralisants ont été les suivantes :

Anticorps sériques neutralisants	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004			
	21 jours après la 2 nd e dose			
	3 à 5 ans		6 à 9 ans	
	Demi-dose N=47	Pleine dose N=42	Demi-dose N=42	Pleine dose N=42
MGT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Taux de séroconversion ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq$ 1:80 ³	100%	100%	100%	100%

¹Moyenne Géométrique des Titres en anticorps

² Titres sérique en anticorps neutralisants multipliés par 4

³ Pourcentage de sujets ayant un titre sérique en anticorps neutralisants d'au moins 1:80

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études conduites avec Pumarix dans une ou plusieurs sous-populations pédiatriques dans l'infection grippale

provoquée par une souche de la grippe contenue dans le vaccin ou liée à une souche contenue dans le vaccin. Voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'utilisation chez l'enfant.

Réponse immunitaire croisée induite par un vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesie/5/2005 (H5N1) :

Dans l'étude de consistance de lots (Q-Pan-H5N1-002), des titres en anticorps sériques neutralisants contre A/Vietnam/1194/2004 multipliés par 4 à J42 ont été obtenus chez 65,5% des sujets de 18 à 60 ans et chez 24,1% des sujets de plus de 60 ans. Un titre d'au moins 1:80 a été obtenu chez 84,2% des sujets âgés de 18 à 60 ans et 92,6% des sujets âgés de plus de 60 ans.

Dans une autre étude clinique (Q-Pan-H5N1-001), les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) contre A/Vietnam/1194/2004 après administration du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/5/2005 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004		
	Jour 21 N=145	Jour 42 N=145	Jour 180 N=141
Taux de séroprotection ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Taux de séroconversion ²	13,1%	62,1%	9,2%
Facteur de séroconversion ³	1,9	7,6	1,7

¹Taux de séroprotection (c'est à dire pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq$ 1:40) ;

²Taux de séroconversion (c'est à dire 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);

³Facteur de séroconversion (c'est à dire rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination)

Des titres en anticorps sériques neutralisants multipliés par 4 contre A/Vietnam/1194/2004 ont été observés chez 44,7% des sujets à J21, chez 53,2% des sujets à J42 et chez 38,3% des sujets à J180. Un titre d'au moins 1:80 a été obtenu chez 95,7% des sujets à J21 et J42 et chez 85,1% des sujets à J180.

Administration d'une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/05/2005 fabriqué selon un procédé différent, après une ou deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 fabriqué selon un procédé différent

Au cours d'une étude clinique (D-Pan-H5N1-012), 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 Indonesie/5/2005, six mois après avoir reçu une primo-vaccination avec une (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/Indonesie 21 jours après rappel par A/Indonesie N=49	
	Après primo-vaccination avec une dose	Après primo-vaccination avec deux doses	Après primo-vaccination avec une dose	Après primo-vaccination avec deux doses
Taux de séroprotection ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Taux de séroconversion après rappel ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%

Facteur de séroconversion après rappel ³	29,2	11,5	55,3	45,6
---	------	------	------	------

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'héماغglutination (IH) $\geq 1:40$

²Taux 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 ;

³Facteur 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 primo-vaccination 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'héماغglutinine 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'héماغglutinine 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'héماغglutinine présente dans le vaccin et quel que soit le nombre de doses antérieures.

Dans une autre étude clinique, 39 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'héماغglutinine 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'héماغglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Le taux de séroprotection contre la souche A/Indonesia était de 92%, 21 jours après la dose de rappel et de 69,2% à J180.

Administration d'une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'héماغglutinine dérivée de A/Turkey/Turkey/1/2005, après deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'héماغglutinine dérivée de Indonesia/5/2005

Dans une étude clinique (Q-Pan-H5N1-010), une dose de rappel du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'héماغglutinine dérivée de A/Turkey/Turkey/1/2005 a été administrée 15 mois après la primo-vaccination. Dix jours après la dose de rappel, le taux de séroprotection contre A/Turkey/Turkey/1/2005 et A/Indonesia/5/2005 était de 99,2%. Quarante deux jours après la dose de rappel, le taux de séroprotection contre les deux souches était de 98,4%.

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 non-clinique avec A/Indonesia/05/05 (H5N1) en utilisant des inoculations d'épreuve (challenge) chez le furet.

- Inoculation d'épreuve avec une souche homologue pandémique H5N1 (A/Indonesia/5/05)

Dans cette expérience de protection, les furets (six furets par groupe) ont été immunisés par voie intramusculaire avec une formulation de vaccin contenant trois doses différentes d'antigène H5N1 (7,5 ; 3,8 et 1,9 microgrammes d'héماغglutinine) avec la dose habituelle ou la demi-dose d'adjuvant AS03. Les groupes contrôles ont inclus des furets vaccinés avec l'adjuvant seul et le vaccin sans adjuvant (7,5 microgrammes d'héماغglutinine). Les furets immunisés avec le vaccin grippal H5N1 sans adjuvant sont morts et ont montré des charges virales pulmonaires et un degré d'excrétion virale au niveau des voies respiratoires supérieures semblables à ceux observés chez les furets ayant reçu l'adjuvant seul. A l'inverse, l'association des différentes doses d'antigène H5N1 avec l'adjuvant AS03 a pu protéger contre la mortalité et réduire la charge virale pulmonaire ainsi que l'excrétion virale après l'inoculation d'épreuve intra-trachéale d'un homologue sauvage du virus H5N1. Les dosages sérologiques ont indiqué une corrélation directe entre les titres d'inhibition de l'héماغglutination (IH) et les titres en anticorps neutralisants induits par les vaccins chez les animaux protégés comparativement aux groupes contrôles antigène et adjuvant.

- Inoculation d'épreuve avec une souche hétérologue pandémique H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

Dans cette expérience de protection, les furets (six furets par groupe) ont été immunisés par voie intramusculaire avec une formulation de vaccin contenant quatre doses différentes d'antigène H5N1 (3,75 ; 1,5 ; 0,6 ; 0,24 microgrammes d'hémagglutinine) avec une demi-dose d'adjuvant AS03. De plus, un groupe de six furets a été immunisé avec une formulation de vaccin contenant 3,75 microgrammes d'antigène H5N1 + une pleine dose d'adjuvant AS03 et un groupe contrôle de furets a reçu un vaccin sans adjuvant (3,75 microgrammes de HA). Les résultats de cette étude du challenge hétérologue montrent une protection de 80,7% à 100% pour toutes les formulations de vaccin avec adjuvant comparativement à une protection de 43% pour le vaccin sans adjuvant, montrant le bénéfice de l'ajout de l'adjuvant AS03.

Une autorisation de Mise sur le Marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que pour des raisons scientifiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes pour ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non-cliniques obtenues avec Pumarix n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryofœtale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de suspension :

Thiomersal

Chlorure de sodium (NaCl)

Phosphate disodique anhydre (Na₂HPO₄)

Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)

Chlorure de potassium (KCl)

Eau pour préparations injectables

Flacon d'émulsion :

Chlorure de sodium (NaCl)

Phosphate disodique anhydre (Na₂HPO₄)

Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)

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

18 mois.

Après mélange, le vaccin doit être administré dans les 24 heures. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 30°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.

Pour les conditions de conservation du vaccin après mélange, voir la rubrique 6.3.

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 munis d'un bouchon (caoutchouc butyle).
- deux boîtes de 25 flacons (verre de type I) de 2,5 ml d'émulsion munis d'un bouchon (caoutchouc 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 d'élimination et de manipulation

Pumarix se présente en deux flacons :

Suspension : flacon multidose contenant l'antigène.

Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenées à température ambiante (durant au moins 15 minutes). Des dépôts blanchâtres peuvent être observés dans le flacon de suspension; ces dépôts font partie de l'aspect physique normal de la suspension. L'émulsion présente un aspect blanchâtre.
2. Chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de mettre en évidence la présence éventuelle de toute particule étrangère (autres que les dépôts blanchâtres décrits ci-dessus) et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
3. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue de 5 ml la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en l'ajoutant au contenu du flacon contenant l'antigène. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille 23 G. Cependant, dans le cas où cette taille d'aiguille ne serait pas disponible, une aiguille de 21 G pourra être utilisée. Le flacon contenant l'adjuvant doit être retourné pour faciliter le retrait de la totalité du contenu.
4. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
5. Le volume du flacon de Pumarix après mélange est au moins de 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2).
6. Le flacon doit être agité avant chaque administration et inspecté 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 (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.

7. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml doit être prélevée avec une seringue de 1 ml pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille de calibre pas plus grand que 23 G.
8. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (entre 2°C – 8°C) soit à température ambiante (25°C – 30°C). Si le vaccin mélangé est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante (durant au moins 15 minutes) avant chaque prélèvement.

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

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

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

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

EU/1/10/664/001

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

Date de première autorisation : 04 mars 2011

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 <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

IB Biomedical Corporation de Quebec pour le compte de
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Canada G1P 4R8

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 OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

Pumarix ne peut être commercialisé que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/UE et à la condition que le titulaire de l'AMM de Pumarix prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.

• ***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 public ou un laboratoire désigné à cet effet.

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

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les études et les activités de pharmacovigilance détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance et requises en tant qu'obligations spécifiques.

Plan de Gestion du Risque (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le Plan de Pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que dans toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumise :

- lors de la réception d'une nouvelle information pouvant avoir un impact sur profil de sécurité du médicament, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments.

PSURs

En dehors de la période de pandémie, la périodicité et le format usuels des PSURs seront maintenus, avec une évaluation spécifique des AESI et des éventuels événements indésirables liés aux adjuvants. Ceci devra inclure les données provenant des études en cours, ou l'utilisation le cas échéant des souches « prototypes » et les données de sécurité relatives au système adjuvant.

Lors d'une situation pandémique (Phase 6 du plan mondial OMS de préparation à une pandémie de grippe), des « PSURs simplifiés » bi-hebdomadaires accompagnés d'un résumé de la distribution du vaccin seront fournis conformément aux lignes directrices cRMP (Document de référence EMEA/32706/2007 en cas de pandémie):

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 appropriée pour la surveillance de la sécurité du vaccin contre la grippe pandémique pour lequel un haut niveau d'exposition est attendu durant une courte période. Une telle situation nécessite une notification rapide des informations relatives à la sécurité du produit, car elles peuvent avoir des conséquences importantes sur le rapport bénéfice/risque lors d'une pandémie. Une analyse rapide des informations cumulatives de sécurité, compte tenu de l'étendue de l'exposition, sera capitale pour les décisions réglementaires et la protection de la population à vacciner. De plus, durant une pandémie, les ressources nécessaires pour une évaluation approfondie des PSURs présentés comme défini dans le Volume 9a « Rules Governing Medicinal Product in the European Union » peuvent ne pas être appropriées pour une identification rapide de nouveaux signaux de sécurité.

Par conséquent, dès que la pandémie sera déclarée (Phase 6 du plan mondial OMS de préparation à une pandémie de grippe) et que le vaccin pandémique sera utilisé, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance avec une périodicité et un format tels que :

Périodicité de soumission

- La procédure commencera à partir du premier lundi après l'expédition du premier lot de vaccin.
- Première date de clôture des données 14 jours plus tard,
- Soumission du rapport avant J22 (c'est-à-dire le lundi suivant),
- Soumission toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de la pandémie,
- La périodicité sera réexaminée par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et le (Co) Rapporteur tous les 3 mois.

Quand le CHMP aura convenu qu'un PSUR simplifié n'est plus nécessaire, un PSUR complet couvrant la période depuis la date de clôture des données du dernier PSUR de routine sera soumis dans un délai validé avec le rapporteur.

Format

Le rapport devra comporter les tableaux de données suivants, en utilisant le modèle en vigueur :

1. Cas d'évolution fatale et/ou ayant menacé le pronostic vital (pour chaque Preferred Term (PT), incluant la proportion de cas d'évolution fatale),
2. Événements indésirables d'intérêt spécifique (PTs),
3. Réactions graves inattendues (PTs),

4. Tous les événements survenant dans les groupes d'âge suivants : 6-23 mois, 2-8 ans, 8-17 ans, 18-60 ans, > 60 ans,
5. Tous les événements survenant chez la femme enceinte,
6. Tous les événements rapportés par des patients et qui ont été saisis dans la base de données,
7. Un résumé cumulatif de tous les événements indésirables notifiés pendant la période, stratifiés par type de notificateur (patient ou professionnel de santé), par gravité, par caractère attendu/inattendu, et si il s'agit d'un cas spontané ou sollicité.

La présentation des données prendra en compte les recommandations suivantes :

- Les réactions graves attendues seront réexaminées par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché dans le cadre des procédures de détection de signaux et seront présentées dans le rapport uniquement si un signal est détecté.
- Tous les tableaux seront basés sur le nombre d'événements (présentés par PT et par classe de systèmes d'organes) et non sur le nombre de cas.
- Les tableaux 1 à 4 regrouperont les événements rapportés par les professionnels de santé uniquement.
- Dans les tableaux 1 à 5 les chiffres seront fournis pour les événements reçus pendant la période du rapport et de façon cumulative
- Tous les tableaux seront basés sur les données génériques et non sur les données spécifiques du produit. Les données spécifiques au produit peuvent être évaluées dans le cadre de détection de signaux.
- Une mesure du taux relatif de notification des signaux pour chaque PT déclaré doit être fournie si possible (par exemple Proportional reporting ratio (PRR), Information Component (IC) ou Empirical Bayesian Geometric Mean (EBMG)); Ceci n'est pas obligatoire car tous les titulaires d'AMM n'ont pas encore cette capacité.
- Aucun « line-listing » n'est nécessaire. Ils peuvent être transmis dans le cadre de rapports d'évaluation de signaux si nécessaire.

Un court résumé devra également être fourni avec les PSURs, dans lesquels les points de tolérance particuliers devront être mis en évidence, les signaux évalués et priorisés (lorsqu'il existe plusieurs signaux) et un calendrier approprié de soumission du rapport d'évaluation complet des signaux devra être fourni. Tous les rapports d'évaluation de signaux devront être fournis, y compris les signaux qui n'ont pas été confirmés par la suite comme étant de vrais signaux.

Un résumé du nombre de doses de vaccins distribués sera inclus et fournira le détail du nombre de doses de vaccins distribués dans :

- i) les états membres européens pour la période déterminée, par numéro de lot,
- ii) les états membres européens, de façon cumulative et
- iii) le reste du monde.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ «SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES»**

Une Autorisation de Mise sur le Marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée et conformément à l'article 14(8) du Règlement (CE) N° 726/2004, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date limite
Durant la pandémie, le titulaire procédera à une surveillance de la sécurité du vaccin pendant la grossesse à l'aide d'un registre spécifique.	Protocole du registre sera présenté dans le cadre du PGR, au cours de la pandémie
Durant la pandémie, le titulaire mettra en place une étude de cohorte prospective, comme indiqué dans le plan de Pharmacovigilance.	Pendant ou après la mise à disposition du vaccin lors de la première pandémie.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
CONDITIONNEMENT CONTENANT 1 BOÎTE DE 50 FLACONS DE SUSPENSION ET 2
BOÎTES DE 25 FLACONS D'ÉMULSION**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pumarix suspension et émulsion pour émulsion injectable.
Vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

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

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

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène analogue à:

A/ Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgrammes*

L'adjuvant AS03 est composé de squalène, de DL- α -tocophérol et de polysorbate 80

* hémagglutinine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Thiomersal
Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate disodique anhydre (Na_2HPO_4)
Phosphate monopotassique (KH_2PO_4)
Chlorure de potassium (KCl)
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension et émulsion pour émulsion injectable

50 flacons : suspension (antigène)

50 flacons : émulsion (adjuvant)

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).

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 VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée 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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage 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/1/10/664/001

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
BOÎTES DE 50 FLACONS DE SUSPENSION (ANTIGENE)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Suspension pour émulsion injectable pour Pumarix
Vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

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

Virus de la grippe fragmenté, inactivé, contenant un antigène* équivalent à :
3,75 microgrammes d'hémagglutinine/dose
* Antigène : A/Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Thiomersal, chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Antigène en suspension injectable
50 flacons : suspension
2,5 ml/flacon.
Après mélange avec l'émulsion d'adjuvant : **10 doses** de 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 DEVUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

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

Suspension devant être exclusivement mélangée avec l'adjuvant sous forme d'émulsion avant administration.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgique

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

EU/1/10/664/001

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 (ADJUVANT)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emulsion pour émulsion injectable pour Pumarix

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

Contient : Adjuvant AS03 composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Adjuvant sous forme d'émulsion pour émulsion injectable
25 flacons : émulsion
2,5 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 VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

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

Emulsion devant être exclusivement mélangée avec l'antigène en suspension avant administration.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

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

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

GSK Biologicals, Rixensart - Belgique

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

EU/1/10/664/001

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

Antigène en suspension pour Pumarix
Vaccin grippal pandémique
A/ Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2)
I.M

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger avec l'adjuvant sous forme d'émulsion avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP
Après mélange : utiliser dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Date et heure du mélange :

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2,5 ml
Après mélange avec l'adjuvant sous forme d'émulsion : 10 doses de 0,5 ml

6. AUTRES

A conserver entre 2°C et 8°C, ne pas congeler, à protéger de la lumière.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON D'EMULSION

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

Adjuvant sous forme d'émulsion pour Pumarix
I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger avec l'antigène avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2,5 ml

6. AUTRES

A conserver entre 2°C et 8°C, ne pas congeler, à protéger de la lumière.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Pumarix suspension et émulsion pour émulsion injectable

Vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner 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 ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice ..

Dans cette notice

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

1. Qu'est-ce que Pumarix et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Pumarix et dans quel cas est-il utilisé

Pumarix est un vaccin indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus pour prévenir la grippe pandémique.

La grippe pandémique est un type de grippe qui apparaît à intervalles variables de moins de 10 ans à plusieurs décennies. Elle se répand rapidement à travers le monde. Les signes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe saisonnière mais peuvent être plus graves.

Comment Pumarix agit-il

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

Comme avec tous les vaccins, Pumarix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées.

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

Pumarix ne doit pas être administré :

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de ce vaccin (listés en rubrique 6) ou à tout autre composant pouvant être présent en très petite quantité tel que : œuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde 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.
 - Toutefois, en cas de pandémie, la vaccination pourra vous être administrée, pourvu qu'un traitement médical approprié soit disponible immédiatement en cas de réaction allergique.

Ne pas administrer Pumarix si vous êtes concerné par l'une des situations décrites ci-dessus.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Pumarix :

- Si vous avez présenté une réaction allergique, autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital, à un composant de ce vaccin (listés en rubrique 6) ou au thiomersal, à l'œuf, aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde ou au désoxycholate de sodium.
- Si vous avez une infection grave avec une température élevée (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera normalement reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais votre médecin vous informera si vous pouvez être vacciné avec Pumarix.
- Si vous avez des problèmes avec votre système immunitaire, car votre réponse au vaccin pourra alors 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 Pumarix, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Pumarix.
- Si vous avez un problème de coagulation ou vous vous faites facilement des bleus.

Si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Pumarix, car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou pourrait être retardée.

Un évanouissement peut survenir après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère si vous vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Enfants :

Si le vaccin est administré à votre enfant, vous devez savoir que des effets indésirables peuvent être plus importants après la seconde dose, particulièrement la température supérieure à 38°C. Aussi, après chaque dose, il est recommandé de surveiller la température et de prendre des mesures pour abaisser celle-ci (par exemple en donnant du paracétamol ou d'autres médicaments pour diminuer la fièvre).

Autres médicaments et Pumarix

Informez votre médecin ou à votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous avez n'importe quel traitement (comme un traitement à base de corticoïde ou une chimiothérapie pour un cancer) affectant le système immunitaire, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Pumarix peut toujours être administré mais votre réponse au vaccin pourra être diminuée.

Pumarix ne doit pas être administré en même temps que certains autres vaccins. Toutefois, si ceci doit être fait, l'autre vaccin devra être administré dans l'autre bras. Les effets indésirables s'ils se produisent peuvent être plus graves.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin avant de vous faire vacciner.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets mentionnés en rubrique 4 «Quels sont les effets indésirables éventuels» peuvent affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Voyez comment Pumarix agit sur vous avant de faire ces activités.

Pumarix contient du thiomersal

Pumarix contient du thiomersal comme conservateur et il est possible que celui-ci entraîne une réaction allergique. Informez votre médecin si vous êtes allergique.

Pumarix contient du sodium et du potassium

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

3. Comment est administré Pumarix

- Adultes à partir de 18 ans : vous recevrez deux doses de Pumarix. La seconde dose doit être administrée avec un intervalle d'au moins trois semaines après la première dose.

Si vous avez déjà reçu une ou deux doses d'un vaccin similaire avec adjuvant AS03 contenant H5N1

- Adultes à partir de 18 ans : vous recevrez une dose de Pumarix.

Utilisation chez les enfants

Il existe des données limitées sur l'utilisation de vaccins semblables à Pumarix (mais fabriqués sur un site de production différent) chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu soit deux doses adulte soit deux demi-doses adultes administrées à trois semaines d'intervalle. Il n'y a pas de données disponibles chez les enfants de moins de 3 ans ou âgés de 10 à 17 ans.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera Pumarix.

- Ils vous administreront Pumarix par injection dans le muscle
- L'injection se situe habituellement dans le haut du bras.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques peuvent entraîner une baisse sévère de la pression artérielle qui, sans traitement, peut conduire à un choc. Votre médecin est informé de cette possibilité et dispose d'un traitement d'urgence immédiatement disponible.

Autres effets indésirables :

Très fréquent : peut affecter plus de 1 personne sur 10

- Douleur au site d'injection
- Maux de tête
- Fatigue
- Douleurs musculaires, douleurs articulaires

Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Rougeur et gonflement au site d'injection
- Fièvre
- Sueurs
- Frissons

- Diarrhées, nausées

Peu fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Réactions au site d'injection telles que bleu, induration, démangeaison, chaleur
- Gonflement des ganglions du cou
- Sensations vertigineuses
- Malaise
- Faiblesse inhabituelle
- Vomissements, douleurs abdominales, troubles gastriques, brûlures d'estomac
- Insomnie
- Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- Essoufflement
- Douleurs dans la poitrine
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Mal au dos ou au cou, raideur des muscles, spasmes musculaires, douleurs aux jambes ou aux bras.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants

Lorsqu'une dose de 0,5 ml d'un vaccin similaire a été administrée à des enfants âgés de 3 à 9 ans, la fièvre a été observée plus souvent que lorsque la moitié de cette dose (0,25 ml de vaccin) a été administrée. La fièvre a été aussi observée plus souvent chez les enfants âgés de 6 à 9 ans comparativement aux enfants âgés de 3 à 5 ans. Il n'a pas eu d'augmentation des effets indésirables après la seconde dose, que les enfants aient reçu une demi-dose adulte ou une dose adulte, à l'exception de certains effets indésirables, tels que la fièvre, qui ont été plus fréquents après la seconde dose chez les enfants de moins de 6 ans.

Dans d'autres études cliniques chez des enfants âgés de 6 mois à 17 ans recevant un vaccin similaire contenant A/Indonesia/05/2005, des augmentations de la fréquence de certains effets indésirables (incluant douleur au site d'injection, rougeur et fièvre) ont été observées après la seconde dose chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus avec des vaccins H1N1 avec adjuvant AS03. Ils sont également susceptibles de survenir avec Pumarix. Si un des effets indésirables ci-dessous survient, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère :

- Réactions allergiques conduisant à une baisse sévère de la pression artérielle qui, si elle n'est pas traitée, peut conduire à un choc. Votre médecin est informé de cette possibilité et dispose d'un traitement d'urgence immédiatement disponible.
- Convulsions
- Réactions cutanées généralisées y compris urticaire

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination annuelle habituelle avec les vaccins grippaux saisonniers. Ils sont également susceptibles de survenir avec Pumarix. Si n'importe lequel de ces effets indésirables ci-dessous survient, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère :

Rare : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Douleurs sévères pulsatiles ou lancinantes sur le trajet d'un ou plusieurs nerfs
- Taux anormalement bas des plaquettes (thrombopénie), pouvant entraîner des saignements ou des bleus.

Très rare : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000

- Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) pouvant entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des problèmes au niveau des reins

- Troubles au niveau de votre cerveau et de vos nerfs tels qu'une inflammation du système nerveux central (encéphalomyélite), une inflammation des nerfs (névrite) ou un type de paralysie connue sous le nom de Syndrome de Guillain-Barré.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Pumarix

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

Avant de mélanger le vaccin :

Ne pas utiliser la suspension et l'émulsion après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

Ne pas congeler.

Après avoir mélangé le vaccin :

Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

6. Informations supplémentaires

Que contient Pumarix

• Substance active :

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

A/H5N1/Indonesia/05/2005 souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgrammes** par dose de 0,5 ml

* cultivé sur oeufs

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

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

• Adjuvant :

Le vaccin contient un « adjuvant » (AS03). Cet adjuvant contient du squalène (10,69 milligrammes), du DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et du polysorbate 80 (4,86 milligrammes). Les adjuvants sont utilisés pour améliorer la réponse de l'organisme au vaccin.

• Autres composants :

Les autres composants sont : thiomersal, chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Pumarix et contenu de l'emballage extérieur

La suspension est opalescente, translucide à blanchâtre, et peut légèrement sédimenter.
L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

Avant l'administration du vaccin, les deux composants seront mélangés. Le vaccin mélangé est une émulsion blanchâtre.

Une boîte du vaccin grippal pandémique (H5N1) contient :

- Une boîte de 50 flacons de 2,5 ml de suspension (antigène)
- Deux boîtes de 25 flacons de 2,5 ml d'émulsion (adjuvant)

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 Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00

es-ci@gsk.com

FI.PT@gsk.com

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament.

Cela signifie que pour des raisons scientifiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Pumarix se présente en deux flacons :
Suspension : flacon multidose contenant l'antigène,
Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenées à température ambiante (durant au moins 15 minutes). Des dépôts blanchâtres peuvent être observés dans le flacon de suspension; ces dépôts font partie de l'aspect physique normal de la suspension. L'émulsion présente un aspect blanchâtre.
2. Chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de mettre en évidence la présence de toute particule étrangère inhabituelle (autres que les dépôts blanchâtres décrits ci-dessus) et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre des cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
3. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue de 5 ml la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en l'ajoutant au contenu du flacon contenant l'antigène. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille 23 G. Cependant, dans le cas où cette taille d'aiguille ne serait pas disponible, une aiguille de 21 G pourra être utilisée. Le flacon contenant l'adjuvant doit être retourné pour faciliter le retrait de la totalité du contenu.
4. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
5. Le volume du flacon de Pumarix après mélange est au moins de 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 3 « Comment est administré Pumarix »).
6. Le flacon doit être agité avant chaque administration et inspecté 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 (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
7. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml doit être prélevée avec une seringue de 1 ml pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille de calibre pas plus grand que 23 G.
8. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (entre 2°C - 8°C) soit à température ambiante (25°C – 30°C). Si le vaccin mélangé est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante durant au moins 15 minutes avant chaque prélèvement.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intra-vasculaire.

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

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS RECOMMANDANT LA MODIFICATION DES TERMES DE L'AMM

Conclusions scientifiques

Prenant en compte le rapport d'évaluation du PRAC sur le PSUR pour Pumarix, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

En ce qui concerne le risque identifié de fièvre chez les enfants (<6 ans), le PRAC est en désaccord avec le titulaire de l'AMM sur le fait que le RCP Européen contienne les informations appropriées sur ce point de sécurité. En raison du risque identifié, une mise en garde appropriée devrait être incluse en rubrique 4.4. En outre, la rubrique 4.8 devrait être révisée pour refléter les données de réactogénicité des trois études pédiatriques D-Pan H5N1-009, 013 et 032.

Par conséquent, compte tenu des données disponibles concernant la fièvre chez les enfants, le PRAC a estimé que les modifications de l'information sur le produit étaient justifiées. Le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de l'AMM

Sur la base des conclusions scientifiques sur Pumarix, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque du médicament contenant comme substance active des fractions d'antigène du virus fragmenté, inactivé A/Indonesia/05/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 est favorable avec les modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'AMM soient modifiés.