

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pandemrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Vaccin gripal pandemic (H1N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După amestecare, 1 doză (0,5 ml) conține:

Virus gripal fragmentat, inactivat, care conține antigen * echivalent cu:

Tulpină similară virusului A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A) 3,75 micrograme **

* cultivat pe ou

** hemaglutinină

Acest vaccin respectă recomandările OMS și decizia UE pentru pandemia de gripă.

Adjuvant AS03 compus din squalen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbat 80 (4,86 miligrame)

Suspensia și emulsia odată amestecate formează un vaccin multidoză într-un flacon. Vezi pct. 6.5 pentru numărul de doze din flacon.

Excipienți: vaccinul conține tiomersal 5 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Suspensia este un lichid incolor, ușor opalescent.
Emulsia este un lichid albicios omogen.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia gripei în cazul unei pandemii oficial declarate (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vaccinul gripal pandemic trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele recomandate iau în considerare datele disponibile din studii clinice în desfășurare la subiecți sănătoși la care s-a administrat o doză unică de Pandemrix (H1N1) și din studii clinice efectuate la subiecți sănătoși la care s-au administrat două doze ale unei versiuni de Pandemrix care conține HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

La anumite grupe de vârstă, datele obținute cu una sau ambele versiuni de Pandemrix sunt limitate (adulți cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 ani), foarte limitate (adulți cu vârsta de peste 80 de ani, copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 9 ani) sau nu există date (copii cu vârsta sub 6 luni sau copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani), așa cum este detaliat la punctele 4.4, 4.8 și 5.1.

Adulți cu vârsta peste 18 ani:

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

Datele de imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea Pandemrix (H1N1) în studii clinice, sugerează că o singură doză ar putea fi suficientă.

Dacă se administrează o a doua doză, între administrarea primei și celei de a doua doze trebuie să existe un interval de cel puțin trei săptămâni.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Dozele pot fi în acord cu recomandările pentru adulți. În orice caz, la stabilirea dozei pentru această grupă de vârstă, trebuie luate în considerare datele disponibile privind siguranța și imunogenitatea la adulți și copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 9 ani

O doză de 0,25 ml la o dată stabilită.

Datele preliminare de imunogenitate obținute de la un număr limitat de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni au evidențiat continuarea răspunsului imun în urma administrării unei a doua doze de 0,25 ml, după un interval de trei săptămâni.

Administrarea unei a doua doze de vaccin trebuie să ia în considerare informațiile prezentate la pct.4.4, 4.8 și 5.1.

Copii cu vârsta sub 6 luni

La acest moment, nu este recomandată vaccinarea la această grupă de vârstă.

Se recomandă ca la subiecții cărora li se administrează o primă doză de Pandemrix schema de vaccinare trebuie să fie completată tot cu Pandemrix (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Imunizarea trebuie efectuată prin injecție intramusculară, de preferat în mușchiul deltoid sau la nivelul părții antero-laterale a coapsei (în funcție de masa musculară).

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacții anafilactice (cu potențial letal) la oricare dintre componentele sau urmele reziduale ale acestui vaccin (proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, sulfat de gentamicină și deoxicolat de sodiu). Dacă vaccinarea este considerată ca fiind necesară, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile necesare resuscitării, în caz de necesitate.

Vezi pct. 4.4 pentru Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sunt necesare precauții în cazul administrării acestui vaccin la persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (altele decât reacții anafilactice) la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la tiomersal sau la urmele reziduale conținute de vaccin (proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, sulfat de gentamicină și deoxicolat de sodiu).

Ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie avut întotdeauna la îndemână un tratament medical adecvat, pentru cazurile rare de reacții anafilactice survenite după administrarea vaccinului.

Dacă situația pandemiei permite, imunizarea va fi amânată la pacienții cu afecțiuni severe febrile sau cu infecții acute.

Este contraindicată administrarea intravasculară a Pandemrix.

Nu există date cu privire la administrarea Pandemrix pe cale subcutanată. Din acest motiv, personalul medical trebuie să evalueze beneficiile și potențialele riscuri ale administrării vaccinului la persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tulburări de sângerare, care ar putea contraindica administrarea intramusculară, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul de sângerare.

Nu există date în ceea ce privește administrarea vaccinurilor cu adjuvant AS03 înainte sau după alte tipuri de vaccinuri gripale destinate pentru utilizarea pre-pandemică sau pandemică.

Răspunsul imun în cazul pacienților cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Este posibil ca nu toate persoanele vaccinate să dezvolte un răspuns imun protector (vezi pct. 5.1).

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani sau la copii cu vârsta sub 6 luni, nu există date disponibile cu privire la siguranță și imunogenitate obținute din studii clinice cu Pandemrix (H1N1). Sunt disponibile date foarte limitate dintr-un studiu clinic cu Pandemrix (H1N1) efectuat la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni și date limitate dintr-un studiu cu o versiune de Pandemrix conținând antigene H5N1, efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani.

Date foarte limitate obținute la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni (N=51), cărora li s-au administrat două doze a câte 0,25 ml (jumătate din doza recomandată la adult), la un interval de 3 săptămâni între doze, indică o creștere a frecvenței reacțiilor adverse la nivelul locului de injectare și a simptomelor generale (vezi pct. 4.8). În mod special, după administrarea celei de-a doua doze, pot crește considerabil frecvențele de apariție a febrei (temperatura măsurată axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Ca urmare, la copiii mici (de exemplu, copii cu vârsta de până aproximativ 6 ani), se recomandă monitorizarea temperaturii și luarea de măsuri de scădere a febrei (de exemplu, administrarea de medicamente antipiretice, în funcție de necesitățile clinice), după fiecare vaccinare.

Sunt disponibile date limitate obținute din studii clinice cu Pandemrix (H1N1) la adulți cu vârsta de peste 60 ani și date foarte limitate obținute cu Pandemrix (H1N1) sau cu o versiune a vaccinului conținând antigene H5N1 la adulți cu vârsta de peste 80 de ani.

Nu există date cu privire la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină schimbul reciproc al Pandemrix cu alte vaccinuri pandemice H1N1.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele obținute în urma administrării concomitente a Pandemrix H1N1 cu vaccin gripal sezonier fără adjuvant în compoziție (Fluarix, un vaccin cu virion fragmentat) la adulți sănătoși, cu vârsta peste 60 de ani, nu sugerează nicio interferență semnificativă în răspunsul imun la Pandemrix H1N1. Răspunsul imun la Fluarix a fost satisfăcător.

Administrarea concomitentă nu a fost asociată cu frecvențe mai mari ale reacțiilor adverse locale sau sistemice, comparativ cu administrarea doar a Pandemrix.

Astfel, datele indică faptul că Pandemrix poate fi administrat concomitent cu vaccinuri gripale sezoniere fără adjuvant în compoziție (administrări efectuate în membre diferite).

Nu există informații în ceea ce privește administrarea concomitentă a Pandemrix cu alte vaccinuri. Dacă acest lucru este luat în considerare, imunizarea trebuie efectuată la nivelul unui alt membru. De menționat că în acest caz reacțiile adverse pot fi mai intense.

Răspunsul imun poate fi diminuat la pacienții care urmează un tratament imunosupresor.

După vaccinarea antigripală, au fost observate rezultate fals-pozitive în cazul testării serologice prin metoda ELISA pentru evidențierea anticorpilor împotriva virusului imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1), a virusului hepatitei C și, în mod special anti-HTLV-1. În aceste cazuri, metoda Western Blot a infirmat rezultatele. Reacțiile fals-pozitive tranzitorii se pot datora producerii anticorpilor de tip IgM ca răspuns la vaccinare.

4.6 Sarcina și alăptarea

La acest moment nu există date disponibile cu privire la utilizarea Pandemrix în timpul sarcinii. Datele obținute de la gravidele vaccinate cu diferite vaccinuri sezoniere inactivate, fără adjuvant în compoziție, nu sugerează malformații sau toxicitate fetală sau neonatală.

Studiile la animale cu Pandemrix nu indică toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Utilizarea Pandemrix poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă se apreciază ca fiind necesară, având în vedere recomandările oficiale.

Pandemrix poate fi administrat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele dintre efectele menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

- Studii clinice

Mai jos sunt enumerate reacțiile adverse identificate în studiile clinice cu vaccin „mostră” (vezi pct. 5.1 pentru mai multe informații referitoare la vaccinurile „mostră”).

Adulți

Studiile clinice au evaluat incidența reacțiilor adverse de mai jos la aproximativ 5000 de subiecți cu vârsta de minim 18 ani, la care s-au administrat preparate conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) cu cel puțin 3,75 micrograme HA/AS03.

Un studiu clinic a evaluat reactogenitatea primei doze de Pandemrix (H1N1) administrate la adulți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani (N=120) și cu vârsta peste 60 de ani (N=120). Frecvența reacțiilor adverse a fost similară la toate grupele de vârstă, cu excepția eritemului cutanat (mai frecvent la subiecții cu vârsta >60 ani) și a frisoanelor și transpirației (mai frecvente la subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani).

Frecvența reacțiilor adverse observate în urma administrării Pandemrix (H1N1) a fost similară celei raportate mai jos, cu excepția faptului că la subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani eritemul cutanat și febra au fost raportate cu o frecvență mai mică, iar frisoanele și transpirația au fost raportate cu o frecvență mai mare în urma administrării Pandemrix (H1N1).

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în funcție de următoarea convenție privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare (<1/10000)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: limfadenopatie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: insomnie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Mai puțin frecvente: paretezii, somnolență, amețeli

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: simptome gastro-intestinale (cum sunt diaree, vărsături, dureri abdominale, greață)

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: echimoză la locul de injectare, hipersudorație

Mai puțin frecvente: prurit, erupții cutanate tranzitorii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: artralгии, mialгии

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: indurație, edem, durere și roșeață la locul de injectare, febră, astenie

Frecvente: frisoane, simptome asemănătoare gripei, reacții la locul de injectare (de exemplu căldură, prurit)

Mai puțin frecvente: stare generală de rău

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani

Un studiu clinic a evaluat reactogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 3 până la 5 ani și 6 până la 9 ani la care s-a administrat fie o doză întreagă, fie o jumătate de doză din vaccinul cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Frecvența reacțiilor adverse per doză observată la grupele de copii la care s-a administrat o doză întreagă din vaccinul cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a fost mai mare decât cea observată la grupele de copii la care s-a administrat jumătate de doză, cu excepția eritemului cutanat, la grupul de vârstă 6-9 ani. Frecvența reacțiilor adverse per doză în ceea ce privește următoarele reacții adverse a fost după cum urmează:

Reacții adverse	3-5 ani		6-9 ani	
	Jumătate de doză	Doză întreagă	Jumătate de doză	Doză întreagă
Indurație	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Durere	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Eritem	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Edem	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Febră (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%

Febră (>39°C)				
- Frecvența per doză	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Frecvența per subiect	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Somnolență	7,9%	13,4%	ND	ND
Iritabilitate	7,9%	18,6%	ND	ND
Pierdere a apetitului alimentar	6,9%	16,5%	ND	ND
Frisoane	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND=nu este disponibil

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni

Un studiu clinic a evaluat reactogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni, cărora li s-a administrat jumătate din doza recomandată la adult (și anume 0,25 ml), conform schemei de vaccinare la 0 și 21 de zile. În grupul cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, după administrarea celei de a doua doze s-a observat o creștere globală a reacțiilor adverse la nivelul locului de injectare și a simptomelor generale, în special a frecvenței febrei măsurată la nivel axilar ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Frecvența globală per-doză a următoarelor reacții adverse a fost după cum urmează:

Reacții adverse	După doza 1	După doza 2
Durere	31,4%	41,2%
Eritem cutanat	19,6%	29,4%
Edem	15,7%	23,5%
Febră ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) măsurată axilar	5,9%	43,1%
Febră ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) măsurată axilar	0,0%	3,9%
Somnolență	7,8%	35,3%
Iritabilitate	21,6%	37,3%
Pierdere a apetitului alimentar	9,8%	39,2%

- Supravegherea după punerea pe piață

Pandemrix H1N1v

În plus față de reacțiile adverse raportate în studiile clinice, următoarele reacții au fost raportate în timpul experienței după punerea pe piață a Pandemrix H1N1:

Tulburări ale sistemului imunitar

Anafilaxie, reacții alergice

Tulburări ale sistemului nervos

Convulsii febrile

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Angioedem, reacții cutanate generalizate, urticarie

Vaccinuri trivalente interpandemice

Următoarele reacții adverse au fost raportate, de asemenea, în cadrul supravegherii după punerea pe piață pentru vaccinurile trivalente interpandemice:

Rare:

Nevralgii, trombocitopenie tranzitorie.

Foarte rare:

Vasculită cu afectare renală tranzitorie.

Afecțiuni neurologice, de tip encefalomielită, nevrită și sindrom Guillain Barré.

Acest medicament conține tiomersal (un compus organo-mercuric) cu rol de conservant, motiv pentru care este posibilă apariția reacțiilor de sensibilizare (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri gripale, codul ATC J07BB02.

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții Excepționale”. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui regulat orice informație nouă care ar putea fi disponibilă, iar acest RCP va fi actualizat ori de câte ori este necesar.

Vaccinurile „mostră” conțin antigene gripale care sunt diferite de cele din virusurile gripale circulante actualmente. Aceste antigene pot fi considerate antigene „noi” și simulează o situație în care populația-țintă pentru vaccinare nu a fost imunizată anterior. Datele obținute cu vaccinurile „mostră” vor susține strategia de vaccinare care va fi probabil utilizată pentru vaccinul pandemic: datele de imunogenitate clinică, siguranță, reactogenitate obținute cu vaccinuri „mostră” sunt relevante pentru vaccinurile pandemice.

În prezent, studiile clinice cu Pandemrix (H1N1) furnizează:

- Date limitate de siguranță și imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea unei doze unice de Pandemrix (H1N1) la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani.
- Date foarte limitate de siguranță și imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea unei doze unice de Pandemrix (H1N1) la adulți sănătoși cu vârsta peste 80 de ani.
- Date foarte limitate de siguranță și imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea unei doze unice reprezentând jumătate din doza recomandată la adult (și anume 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni.

Studiile clinice în care o versiune a Pandemrix conținând HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a fost administrată la ziua 0 și la ziua 21, furnizează:

- Date de siguranță și imunogenitate la adulți sănătoși, incluzând vârstnici
- Date limitate de siguranță și imunogenitate la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani, cărora li s-au administrat doze de 0,5 ml sau 0,25 ml (adică jumătate din doza recomandată la adult).

Răspunsul imun împotriva Pandemrix (H1N1)

Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani

În două studii clinice (D-Pan H1N1-007 și D-Pan H1N1-008) care au evaluat imunogenitatea vaccinului cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată dintr-o tulpină similară cu A/California/7/2009 (H1N1) la subiecți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, răspunsurile în anticorpi anti-HA la 21 zile după administrarea unei prime doze au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)			
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008	
	Total subiecți incluși N=61 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=40 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=120 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=76 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	100% [94,1;100]	100% [91,2;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Rata de seroconversie ²	96,7% [88,7;99,6]	100% [91,2;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Factorul de seroconversie ³	43,3 [31,8;59,0]	56,7 [39,9;80,5]	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) ≥ 1:40;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare ≥ 1:40, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

Vârstnici (>60 ani)

Studiul D-Pan H1N1-008 a evaluat, de asemenea, imunogenitatea vaccinului cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată dintr-o tulpină similară cu A/California/7/2009 (H1N1) la subiecți sănătoși (N=120) cu vârsta >60 ani (stratificați în categorii de la 61 la 70, 71 la 80 și > 80 de ani). Răspunsurile în anticorpi anti-HA la 21 de zile după administrarea primei doze, au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)					
	Între 61 și 70 de ani		Între 71 și 80 de ani		>80 de ani	
	Total subiecți incluși N=75 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=43 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=40 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=23 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=5 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=3 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Rata de seroconversie ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]

Factorul de seroconversie ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]
----------------------------------------	-------------------------	-----------------------	--------------------	------------------------	--------------------	------------------------

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare \geq 1:40, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni

Alt studiu clinic a evaluat imunogenitatea unei jumătăți din doza recomandată la adult (adică 0,25 ml) de vaccin cu adjuvant AS03, conținând 3,75 μ g HA derivată dintr-o tulpina similară cu A/California/7/2009 (H1N1), la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni (stratificați în categorii de la 6 la 11, 12 la 13 și 24-35 de luni). Răspunsurile în anticorpi anti-HA la 21 de zile după administrarea primei jumătăți de doză, au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)						
	Între 6 și 11 luni			Între 12 și 23 luni ⁴		Între 24 și 35 luni ⁴	
	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2
	Total subiecți incluși [Î 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [Î 95%]	Total subiecți incluși [Î 95%]		Total subiecți incluși [Î 95%]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Rata de seroprotecție ¹	100% [80,5; 100]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Rata de seroconversie ²	94,1% [71,3; 99,9]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Factorul de seroconversie ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare \geq 1:40, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

⁴toți subiecții seronegativi anterior vaccinării

La copii, relevanța clinică a titrului de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40 nu este cunoscută.

Analiza efectuată la un subgrup de 36 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni a arătat că 80,6% au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți, la 21 de zile după

administrarea primei doze (66,7% la 12 subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni, 91,7% la 12 subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni și 83,3% la 12 subiecți cu vârsta cuprinsă între 24 și 35 de luni).

Răspunsul imun la A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani

În studiile clinice care au evaluat imunogenitatea vaccinului cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004, răspunsurile în anticorpi anti-HA au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004				
	schema de administrare în ziua 0 și ziua 21		schema de administrarea 0, 6 luni		
	21 de zile după prima doză N=925	21 de zile după a doua doză N=924	21 de zile după prima doză N=55	7 zile după a doua doză N=47	21 de zile după a doua doză N=48
Rata de seroprotecție ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Rata de seroconversie ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factorul de seroconversie ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) \geq 1:40;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare \geq 1:40, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

După două doze administrate la interval de 21 zile sau 6 luni, 96% dintre subiecți au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți și 98-100% au avut un titru de cel puțin 1:80.

Urmărirea a 50 de subiecți la care s-au administrat două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 la ziua 0 și la ziua 21, a arătat că la 84% s-a obținut seroprotecție (titru IH \geq 1:40) în ziua 42, comparativ cu 54% în ziua 180. O creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți comparativ cu titrul din ziua 0 a fost observată la 85,7% dintre subiecți în ziua 42 și la 72% dintre subiecți în ziua 180.

Vârstnici (>60 ani)

În alt studiu clinic, la 152 de subiecți în vârstă > 60 de ani (stratificați în categorii de la 61 la 70, 71 la 80 și > 80 de ani) li s-a administrat fie o doză unică, fie o doză dublă de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) la ziua 0 și la ziua 21. În ziua 42, răspunsurile în anticorpi anti-HA au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004 (Z42)					
	Între 61 și 70 de ani		Între 71 și 80 de ani		>80 de ani	
	Doză unică N=91	Doză dublă N=92	Doză unică N=48	Doză dublă N=43	Doză unică N=13	Doză dublă N=10
Rata de seroprotecție ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Rata de seroconversie ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factorul de seroconversie ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi înainte de vaccinare și au prezentat un titru protector după vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înainte de vaccinare și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

Deși s-a obținut un răspuns imun adecvat în ziua 42 după două administrări ale unei doze unice de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), s-a observat un răspuns mai bun după două administrări ale unei doze duble de vaccin.

Datele foarte limitate de la subiecții seronegativi cu vârsta >80 de ani (N=5) au demonstrat că niciun subiect nu a atins seroprotecție după două administrări ale unei doze unice de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Cu toate acestea, după două administrări ale unei doze duble de vaccin, rata de seroprotecție în ziua 42 a fost de 75%.

În ziua 180 ratele de seroprotecție la subiecții cu vârsta >60 de ani au fost 52,9% pentru aceia la care s-au administrat două doze unice și 69,5% pentru aceia la care s-au administrat două doze duble la ziua 0 și ziua 21.

În afară de aceasta, 44,8% și respectiv 56,1% dintre subiecții din grupurile de doză respective au avut o creștere de 4 ori a titrurilor de anticorpi serici neutralizanți de la ziua 0 până la ziua 42, iar 96,6% și respectiv 100% dintre subiecți au avut un titru de cel puțin 1:80 în ziua 42.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani

În alt studiu clinic, efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani și 6 și 9 ani s-au administrat două doze, fie doză întreagă (0,5 ml), fie jumătate de doză (0,25 ml) din vaccinul cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) în ziua 0 și ziua 21. La ziua 42 și la șase luni după administrarea celei de a doua doze, răspunsurile în anticorpi anti-HA au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004							
	3 până la 5 ani				6 până la 9 ani			
	Ziua 42		Ziua 180		Ziua 42		Ziua 180	
	Jumătate de doză N=49	Doză întreagă N=44	Jumătate de doză N=50	Doză întreagă N=29	Jumătate de doză N=43	Doză întreagă N=43	Jumătate de doză N=44	Doză întreagă N=41
Rata de seroprotecție ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Rata de seroconversie ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Factorul de seroconversie ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

La copii, relevanța clinică a titrului de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$ nu este cunoscută.

La ziua 42, răspunsurile în anticorpi neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004			
	21 zile după a doua doză			
	3 până la 5 ani		6 până la 9 ani	
	Jumătate de doză N=47	Doză întreagă N=42	Jumătate de doză N=42	Doză întreagă N=42
MGT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Rata de seroconversie ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹Media geometrică a titrului

²Creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți

³% de subiecți care prezintă un titru al anticorpilor serici neutralizanți de cel puțin 1:80

Răspunsul imun la A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Într-un studiu clinic în care au fost administrate două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Indonesia/05/2005 în zilele 0 și 21 la 140 de subiecți între vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, răspunsurile în anticorpi anti-HA au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/05/2005		
	Ziua 21 N=140	Ziua 42 N=140	Ziua 180 N=138
Rata de seroprotecție ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Rata de seroconversie ²	45,7%	96,4%	48,6%
Factorul de seroconversie ³	4,7	95,3	5,2

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$;

²rata de serconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi înainte de vaccinare și au prezentat un titru protector după vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înainte de vaccinare și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de serconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

S-a observat o creștere de 4 ori a titrurilor de anticorpi serici neutralizanți la 79,2% dintre subiecți la 21 de zile după prima doză, la 95,8% la 21 de zile după a doua doză și la 87,5% la șase luni după a doua doză.

Într-un al doilea studiu clinic, la 49 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani s-au administrat două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005 în zilele 0 și 21. În ziua 42, rata de seroconversie a anticorpilor anti-HA a fost de 98%, la toți subiecții s-a obținut seroprotecție și factorul de seroconversie a fost de 88,6. În plus, toți subiecții au avut titruri de anticorpi neutralizanți de cel puțin 1:80.

Răspunsul imun încrucișat determinat de vaccinul cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani

Răspunsurile în anticorpi anti-HA la A/Indonesia/5/2005 după administrarea vaccinului cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	A/Indonesia/05/2005		
	schema 0, 21 zile	schema 0, 6 luni	
	21 de zile după a doua doză N=924	7 zile după a doua doză N=47	21 de zile după a doua doză N=48
Rata de seroprotecție ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Rata de seroconversie ²	50,2%	74,5%	83,3%
Factorul de seroconversie ³	4,9	12,9	18,5

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

O creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți împotriva A/Indonesia/5/2005 a fost obținută la $>90\%$ dintre subiecți după două doze, indiferent de schemă. După două doze administrate la distanță de 6 luni toți subiecții au avut un titru de cel puțin 1:80.

Într-un alt studiu care a inclus 50 de subiecți, ratele de seroprotecție cu anticorpi anti-HA la 21 de zile după a doua doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004, au fost de 20% împotriva A/Indonesia/5/2005, de 35% împotriva A/Anhui/01/2005 și de 60% împotriva A/Turkey/Turkey/1/2005.

Vârstnici (>60 ani)

La 152 de subiecți cu vârsta > 60 de ani ratele de seroconversie și seroprotecție împotriva A/Indonesia/5/2005 în ziua 42 după două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 au fost de 23%, iar factorul de seroconversie a fost de 2,7. Titruri

ale anticorpilor neutralizanti de cel puțin 1:40 sau de cel puțin 1:80 au fost obținute la 87% și, respectiv 67%, din 87 de subiecți testați.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani și 6 și 9 ani, la care s-au administrat două doze, fie o doză întreagă, fie o jumătate de doză din vaccinul cu adjuvant AS03 care conține 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), răspunsurile în anticorpi anti-HA la ziua 42 (N=179) și la șase luni de la administrarea celei de a doua doze (N=164) au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/05/2005							
	3 până la 5 ani				6 până la 9 ani			
	Ziua 42		Ziua 180		Ziua 42		Ziua 180	
	Jumătate de doză N=49	Doză întreagă N=44	Jumătate de doză N=50	Doză întreagă N=29	Jumătate de doză N=43	Doză întreagă N=43	Jumătate de doză N=44	Doză întreagă N=41
Rata de seroprotecție ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Rata de seroconversie ²	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Factorul de seroconversie ³	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

¹rata de seroprotecție: procentul de subiecți cu titru de inhibare a hemaglutinării (IH) ≥ 1:40;

²rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare ≥ 1:40, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

Mai mult, în grupul de copii cărora li s-a administrat o jumătate de doză din vaccin, rata subiecților cu un titru al anticorpilor neutralizanti mai mare de 1:80 a rămas ridicată până la 12 luni de la administrarea primei doze: în grupul de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani, 97,8% la ziua 42, 89,6% la 6 luni și 87,2% la 12 luni, iar în grupul de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani, 97,6% la ziua 42, 90,0% la 6 luni și 82,9% la 12 luni.

O doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005 administrată după una sau două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004:

Într-un studiu clinic, la subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani s-a administrat o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată fie din A/Vietnam/1194/2004, fie din Indonesia/5/2005, la 6 luni după primovaccinarea cu una sau două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivat din A/Vietnam/1194/2004 în ziua 0 sau în zilele 0 și, respectiv, 21. Răspunsurile în anticorpi anti-HA au fost următoarele:

Anticorpi anti-HA	Împotriva A/Vietnam la 21 de zile după doza de rapel cu A/Vietnam N=46		Împotriva A/Indonesia la 21 de zile după doza de rapel cu A/Indonesia N=49	
	După primovaccinarea cu o doză	După primovaccinarea cu 2 doze	După primovaccinarea cu o doză	După a primovaccinarea cu 2 doze
Rata de seroprotecție ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Rata de seroconversie-rapel ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Factorul rapel ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹Rata de seroprotecție: proporția de subiecți cu un titru de inhibare a hemaglutinării (IH) $\geq 1:40$;

²Rata de seroconversie-rapel: proporția de subiecți care au fost fie seronegativi înaintea rapelului și au prezentat un titru protector post-vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înaintea rapelului și au prezentat o creștere de 4 ori a titrului;

³Factorul rapel: raportul între media geometrică a titrului post-rapel (MGT) și MGT pre-rapel.

Indiferent dacă cu 6 luni în urmă s-au administrat ca primovaccinare una sau două doze de vaccin, ratele de seroprotecție împotriva A/Indonesia au fost $>80\%$ după o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004, iar ratele de seroprotecție împotriva A/Vietnam au fost $>90\%$ după o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005. Toți subiecții au dobândit un titru de anticorpi neutralizanți de cel puțin 1:80 împotriva fiecăreia dintre cele două tulpini, indiferent de tipul HA din vaccin și de numărul anterior de doze.

Într-un alt studiu clinic, la 39 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani s-a administrat o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/5/2005 la 14 luni de la administrarea a două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 μg HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 administrate în zilele 0 și 21. Rata de seroprotecție împotriva A/Indonesia la 21 de zile după doza de rapel a fost de 92% și 69,2% în ziua 180.

Informații obținute din studiile non-clinice:

Capacitatea de a induce protecție împotriva tulpinilor omologe și heterologe a fost evaluată în studii non-clinice, utilizând modele de expunere la nevăstuici.

În fiecare experiment, patru grupe a câte 6 nevăstuici au fost imunizate intramuscular cu un vaccin cu adjuvant AS03, conținând HA derivată din H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Dozele de 15, 5, 1,7 sau 0,6 micrograme de HA au fost testate într-un experiment de expunere omologă, iar dozele de 15, 7,5, 3,8 sau 1,75 micrograme de HA au fost testate într-un experiment de expunere heterologă. Grupurile de control au inclus nevăstuici imunizate numai cu adjuvant, cu vaccin fără adjuvant (15 micrograme HA) sau soluție salină tamponată cu fosfat. Nevăstuicile au fost vaccinate în zilele 0 și 21 și expuse intratraheal în ziua 49 la o doză letală de H5N1/A/Vietnam/1194/04 sau de H5N1/A/Indonesia/5/05 heterolog. Dintre animalele care au primit vaccin cu adjuvant, 87% și respectiv 96% au fost protejate împotriva expunerii letale omologe sau heterologe. Difuziunea virală în tractul respirator superior a fost, de asemenea, redusă la animalele vaccinate comparativ cu subiecții de control, ceea ce sugerează reducerea riscului de transmitere virală. În grupul de control fără adjuvant, ca și în grupul de control care a primit numai adjuvant, toate animalele au decedat sau au trebuit eutanasiate în stare muribundă, după trei până la patru zile de la începerea expunerii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute din studiile cu vaccinurile „mostră” utilizând o tulpină vaccinală H5N1, nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea acută și după doze repetate, toleranța locală, fertilitatea, toxicitatea embriofetală și postnatală (până la finalul perioadei de alăptare).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flaconul cu suspensie:

Polisorbat 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Clorură de sodiu (NaCl)

Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)

Dihidrogenofosfat de potasiu (KH_2PO_4)

Clorură de potasiu (KCl)

Clorură de magneziu (MgCl_2)

Apă pentru preparate injectabile

Flaconul cu emulsie:

Clorură de sodiu (NaCl)

Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)

Dihidrogenofosfat de potasiu (KH_2PO_4)

Clorură de potasiu (KCl)

Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După amestecare, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore. A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, pentru o perioadă de 24 ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un ambalaj conține:

- o cutie conținând 50 flacoane (sticlă tip I), prevăzute cu dop (cauciuc butilic) a câte 2,5 ml suspensie.

- două cutii conținând fiecare 25 flacoane (sticlă tip I), prevăzute cu dop (cauciuc butilic) a câte 2,5 ml emulsie.

Volumul rezultat după amestecarea unui flacon cu suspensie (2,5 ml) cu un flacon cu emulsie (2,5 ml) corespunde la 10 doze de vaccin (5 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pandemrix constă în două recipiente:

Suspensie: flacon multidoză care conține antigenul,

Emulsie: flacon multidoză care conține adjuvantul.

Înainte de administrare, cele două componente trebuie amestecate.

Instrucțiuni pentru amestecarea și administrarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea celor două componente, emulsia (adjuvantul) și suspensia (antigenul) trebuie aduse la temperatura camerei; fiecare flacon trebuie agitat și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
2. Vaccinul se amestecă prin extragerea întregului conținut al flaconului care conține adjuvantul cu ajutorul unei seringi și introducerea acestuia în flaconul care conține antigen.
3. După adăugarea adjuvantului la antigen, amestecul trebuie bine agitat. Vaccinul amestecat este o emulsie albicioasă. În cazul apariției unei modificări de culoare, vaccinul trebuie aruncat.
4. Volumul flaconului de Pandemrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 ml. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 4.2).
5. Flaconul trebuie agitat înainte de fiecare administrare și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
6. Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml (doză întreagă) sau 0,25 ml (jumătate de doză) este extrasă într-o seringă pentru injecție și administrată intramuscular
7. După amestecare, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore. Vaccinul amestecat poate fi păstrat fie la frigider (2°C - 8°C), fie la temperatura camerei, care nu trebuie să depășească 25°C. Dacă vaccinul amestecat este păstrat la frigider, trebuie adus la temperatura camerei înainte de fiecare extragere.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/452/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20/05/2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe pagina de web a Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU
ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

GlaxoSmithKline Biologicals
Filială a SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden
Germania

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

Pandemrix se poate comercializa doar atunci când există o declarație oficială OMS/UE în legătură cu instalarea pandemiei de gripă, în condițiile în care deținătorului autorizației de punere pe piață pentru Pandemrix ia în considerare tulpina pandemică declarată oficial.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**
- DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre măsurile necesare pentru facilitarea identificării și trasabilității vaccinului pandemic A/H1N1 administrat la fiecare pacient, pentru a reduce la minim erorile de medicație și pentru a ajuta pacienții și profesioniștii din domeniul medical să raporteze reacțiile adverse. Aceste măsuri pot include furnizarea de către DAPP de etichete care să conțină numele produsului și numărul de lot la fiecare cutie de vaccin.
- DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre mecanismele prin care să se permită pacienților și profesioniștilor din domeniul medical accesul continuu la informațiile actualizate referitoare la Pandemrix.
- DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre asupra prevederilor legate de comunicarea către profesioniștii din domeniul medical, care trebuie să conțină următoarele:
 - Modul corect de preparare al vaccinului înainte de administrare.
 - Evenimentele adverse trebuie grupate pentru raportare, adică reacții adverse letale și care pot pune viața în pericol, reacții adverse severe neașteptate, evenimente adverse de interes special (E AIS).

- Minimul de date care trebuie transmise în rapoartele de siguranță ale cazurilor individuale, în scopul facilitării evaluării și identificării vaccinului administrat la fiecare subiect, incluzând numele medicamentului, producătorul vaccinului și numărul de lot.
- Dacă a fost funcțional un sistem de notificare specific, cum să fie raportate reacțiile adverse.

- **ALTE CONDIȚII**

Eliberarea oficială a seriei: conform Art. 114 din Directiva 2001/83/EC, eliberarea oficială a seriei va fi realizată de un laborator local sau de către un laborator desemnat pentru acest scop.

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 3.4 (din 4 septembrie 2009) din Modulul 1.8.1 din Cererea de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte ca produsul să fie pus pe piață și atât timp cât produsul pus pe piață rămâne în uz.

Depunerea de RPAS-uri în timpul pandemiei de gripă:

În timpul unei pandemii, frecvența depunerii rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță specificată în Art. 24 al Reglementărilor (CE) Nr. 726/2004 nu va fi adecvată pentru monitorizarea siguranței unui vaccin pandemic, pentru care sunt așteptate valori mari de expunere într-o perioadă scurtă de timp. Această situație necesită o notificare rapidă a informației de siguranță, care ar putea avea cele mai mari implicații în evaluarea raportului risc/beneficiu într-o pandemie. Analiza promptă a informațiilor de siguranță cumulate, în lumina extinderii expunerii, va fi crucială pentru deciziile de înregistrare și protecția populației care va fi vaccinată. DAPP trebuie să depună lunar un raport periodic actualizat simplificat referitor la siguranță, cu periodicitate, format și conținut conform celor definite în Recomandările CHMP pentru Planul de farmacovigilență ca parte a Planului de management al riscului, care trebuie depus o dată cu Cererea pentru Autorizația de punere pe piață pentru un Vaccin Gripal Pandemic (EMA/359381/2009) și oricăror actualizări ulterioare.

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență prezentate în detaliu în Planul de farmacovigilență, așa cum s-a stabilit în versiunea 2 (din septembrie 2009) din Planul de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2 din Cererea de autorizare de punere pe piață precum și în orice actualizare ulterioară a acestui PMR, agreată de CHMP.

C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să finalizeze următorul program de studii în intervalul de timp specificat; rezultatele acestuia vor reprezenta baza reevaluării continue a raportului beneficiu/risc.

Clinic	<p>DAPP se angajează să furnizeze rapoarte prescurtate pentru următoarele studii realizate la adulți:</p> <p>Date de siguranță și imunogenitate:</p> <p>DAPP se angajează să furnizeze date referitoare la anticorpii neutralizanți la Z 21 din studiul D-Pan H1N1-021</p>	04 decembrie 2009
---------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

	<p>Studiul D-Pan H1N1-007 - după doza 2</p> <p>Studiul D-Pan H1N1-008 - după doza 2</p> <p>Studiul D-Pan H1N1-020 - după doza 1 - după doza 2</p> <p>Studiul D-Pan H1N1-018 - după doza 2</p> <p>Studiul D-Pan H1N1-022</p> <p>Studiul D-Pan H1N1-017</p>	<p>04 decembrie 2009</p> <p>05 februarie 2010</p> <p>04 decembrie 2009 05 februarie 2010</p> <p>05 februarie 2010</p> <p>09 aprilie 2010</p> <p>05 martie 2010</p>
Clinic	<p>DAPP se angajează sa furnizeze rapoarte prescurtate pentru următoarele studii realizate la copii:</p> <p>Date de siguranță și imunogenitate: Studiul D-Pan H1N1-009 - după doza 1 (doză întreagă) - după doza 2 (doză întreagă) - după doza 2 (doză întreagă și jumătate de doză)</p> <p>Studiul D-Pan H1N1-010 - după doza 1 - după doza 2</p> <p>Studiul D-Pan H1N1-023</p> <p>Studiul D-Pan H1N1-012</p>	<p>08 ianuarie 2010 08 ianuarie 2010 05 martie 2010</p> <p>04 decembrie 2009 05 martie 2010</p> <p>05 martie 2010</p> <p>09 iulie 2010</p>
Clinic	DAPP se angajează să depună rezultatele studiului de eficacitate.	Rezultatele studiului trebuie să fie furnizate în decurs de 2 săptămâni de la data la care sunt disponibile.
Farmacovigilență	DAPP va conduce un studiu prospectiv de siguranță tip cohortă, efectuat la cel puțin 9000 de pacienți, la grupe de vârstă diferite, incluzând pacienți imunocompromiși, în conformitate cu protocolul depus cu Planul de management al riscului. Vor fi realizate analize privind efectele începând de la cele observate la cele așteptate.	Rezultatele intermediare și finale vor fi depuse în conformitate cu protocolul.
Farmacovigilență	DAPP se angajează să furnizeze detalii ale protocolului și să furnizeze rezultatele unui studiu în care sunt incluse gravide.	Detaliile vor fi depuse într-o lună de la obținerea Deciziei Comisiei pentru variație. Rezultatele trebuie furnizate într-un RPAS simplificat.
Farmacovigilență	DAPP se angajează să cerceteze cu promptitudine semnalele nou apărute legate	Acord cu EMEA asupra protocolului studiilor

	de siguranță și eficacitate, care ar putea afecta raportul beneficiu-risc al vaccinului.	suplimentare pentru evaluarea raportului beneficiu-risc nou apărut, într-o lună de la obținerea Deciziei Comisiei pentru variație.
--	------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
AMBALAJ CONȚINÂND 1 CUTIE CU 50 FLACOANE SUSPENSIE ȘI 2 CUTII CU 25
FLACOANE EMULSIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pandemrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Vaccin gripal pandemic (H1N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

După amestecare, 1 doză (0,5 ml) conține:

Virus gripal fragmentat, inactivat, care conține antigen echivalent cu:

Tulpină similară virusului A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A) 3,75 micrograme*

Adjuvant AS03 compus din scuolen, DL- α -tocoferol și polisorbitat 80

* hemaglutinină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic (Na₂HPO₄)
Dihidrogenofosfat de potasiu (KH₂PO₄)
Clorură de potasiu (KCl)
Clorură de magneziu (MgCl₂)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă

50 flacoane: suspensie (antigen)

50 flacoane: emulsie (adjuvant)

Volumul rezultat după amestecarea unui flacon cu suspensie (2,5 ml) cu un flacon cu emulsie (2,5 ml) corespunde la **10 doze** a 0,5 ml de vaccin.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară
A se agita înainte de utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Suspensia și emulsia trebuie amestecate înainte de administrare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/452/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE CU 50 DE FLACOANE CU SUSPENSIE (ANTIGEN)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suspensie pentru emulsie injectabilă pentru Pandemrix
Vaccin gripal pandemic (H1N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Virus gripal fragmentat, inactivat, care conține antigen* echivalent cu

3,75 micrograme hemaglutinină/doză

*Antigen: tulpină similară virusului A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Polisorbat 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Clorură de sodiu

Hidrogenofosfat disodic

Dihidrogenofosfat de potasiu

Clorură de potasiu

Clorură de magneziu

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie cu antigen pentru injectare

50 flacoane: suspensie

2,5 ml per flacon.

După amestecare cu emulsia adjuvant: **10 doze** a 0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

A se agita înainte de utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Suspensie pentru amestecare exclusiv cu emulsia adjuvant, înainte de administrare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GSK Biologicals, Rixensart – Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/452/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE CU 25 DE FLACOANE CU EMULSIE (ADJUVANT)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emulsie pentru emulsie injectabilă pentru Pandemrix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Conținut: adjuvant AS03 compus din scualen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbitat 80 (4,86 miligrame)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Clorură de sodiu
Hidrogenofosfat disodic
Dihidrogenofosfat de potasiu
Clorură de potasiu
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Emulsie adjuvant pentru injectare
25 flacoane: emulsie
2,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară
A se agita înainte de utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Emulsie pentru amestecare exclusiv cu suspensia cu antigen, înainte de administrare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/452/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SUSPENSIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Suspensie cu antigen pentru Pandemrix
Vaccin gripal pandemic
Tulpină similară virusului A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A)
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu emulsia adjuvant, înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
După amestecare: a se utiliza în decurs de 24 de ore și a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
Data și ora amestecării:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml
După amestecare cu emulsia adjuvant: 10 doze a câte 0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la (2°C-8°C), a nu se congela, a se proteja de lumină

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU EMULSIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Emulsie adjuvant pentru Pandemrix
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu suspensia cu antigen înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la (2°C-8°C), a nu se congela, a se proteja de lumină

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Pandemrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă
Vaccin gripal pandemic (H1N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant)

Pentru informații recente vă rugăm să consultați website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale (asistentului medical).
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Pandemrix și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra Pandemrix
3. Cum se administrează Pandemrix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pandemrix
6. Informații suplimentare

1. Ce este Pandemrix și pentru ce se utilizează

Pandemrix este un vaccin pentru prevenirea gripei pandemice.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la fiecare câteva decenii și care se extinde rapid în lume. Simptomele gripei pandemice sunt asemănătoare celor ale gripei „obișnuite”, dar pot fi mai severe.

Când o persoană este vaccinată cu Pandemrix, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) va produce substanțe proprii (anticorpi) pentru apărarea împotriva bolii. Niciuna dintre componentele vaccinului nu poate produce gripa.

2. Înainte de a vi se administra Pandemrix

Nu trebuie să vi se administreze Pandemrix:

- dacă ați avut anterior o reacție alergică instalată brusc care v-a pus viața în pericol, la oricare dintre componentele conținute în Pandemrix (acestea sunt prezentate la sfârșitul prospectului) sau la oricare dintre substanțele care pot fi prezente în cantități minime, cum sunt: proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, sulfat de gentamicină (antibiotic) sau deoxicolat de sodiu. Semnele unei reacții alergice pot include apariția unei erupții însoțite de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți la respirație și umflare a feței sau a limbii. Totuși, în cazul unei pandemii, administrarea vaccinului poate fi oportună, cu condiția să fie disponibil imediat un tratament medical corespunzător, în cazul apariției unei reacții alergice.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală (asistentul medical), înainte de a vi se administra acest vaccin.

Aveți grijă deosebită când utilizați Pandemrix:

- dacă ați avut orice reacție alergică, alta decât o reacție alergică instalată brusc, care poate pune viața în pericol, la oricare dintre componentele vaccinului, la tiomersal, la ouă și la proteinele de pui, ovalbumină, formaldehidă, sulfat de gentamicină (antibiotic) sau la deoxicolat de sodiu (vezi pct. 6 Informații suplimentare).
- dacă aveți o infecție severă însoțită de febră mare (peste 38°C). În acest caz, vaccinarea va fi amânată până când vă simțiți mai bine. O infecție minoră, ca de exemplu o răceală, nu ar trebui să constituie o problemă, dar medicul dumneavoastră sau asistenta medicală (asistentul medical) vă vor spune dacă ați putea fi vaccinat cu Pandemrix
- dacă trebuie să faceți un test de sânge pentru a se căuta dovezi ale infecției cu anumite virusuri. În primele câteva săptămâni după vaccinarea cu Pandemrix, rezultatele acestor teste ar putea să nu fie corecte. Spuneți medicului care v-a recomandat efectuarea acestor teste că vi s-a administrat recent Pandemrix.

În oricare dintre aceste situații, SPUNEȚI MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ SAU ASISTENTEI MEDICALE (ASISTENTULUI MEDICAL), deoarece vaccinarea ar putea fi nerecomandată sau ar putea fi necesar să fie amânată.

În cazul în care copilului dumneavoastră i se administrează vaccinul, trebuie să fiți informat despre faptul că reacțiile adverse pot fi mai intense după administrarea celei de a doua doze, în special temperatură peste 38°C. Ca urmare, după administrarea fiecărei doze, se recomandă monitorizarea temperaturii și luarea de măsuri de scădere a temperaturii (de exemplu, administrarea de paracetamol sau de alte medicamente care scad febra).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale (asistentului medical) dacă aveți o problemă legată de sângerare sau dacă vă învineți ușor.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale (asistentului medical) dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Pandemrix poate fi administrat în același timp cu vaccinurile gripale sezoniere care nu conțin un adjuvant în compoziție. Nu există informații cu privire la administrarea Pandemrix cu alte vaccinuri. Totuși, dacă acest lucru nu poate fi evitat, vaccinurile trebuie injectate în membre diferite. În aceste cazuri, trebuie să fiți avertizat că reacțiile adverse pot fi mai intense.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau dacă vreți să rămâneți gravidă. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă vi se poate administra Pandemrix.

Vaccinul poate fi utilizat pe perioada alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre efectele menționate la pct. 4 „Reacții adverse posibile” pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Pandemrix

Acest vaccin conține tiomersal ca și conservant și este posibil să aveți o reacție alergică la acesta. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice alergie cunoscută.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) și mai puțin de 1 mmol de potasiu (39 mg) într-o doză, adică practic „nu conține sodiu și potasiu”.

3. Cum se administrează Pandemrix

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală (asistentul medical) vă vor administra vaccinul conform recomandărilor oficiale.

Vaccinul va fi injectat într-un mușchi (de regulă în partea superioară a brațului).

Adulți, incluzând vârstnici, adolescenți și copii cu vârsta peste 10 ani

Va fi administrată o doză (0,5 ml) de vaccin.

Datele clinice sugerează că o singură doză poate fi suficientă.

Dacă se administrează o a doua doză, între administrarea primei și celei de a doua doze trebuie să existe un interval de cel puțin trei săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 9 ani

Va fi administrată o doză (0,25 ml) de vaccin.

Dacă se administrează o a doua doză de 0,25 ml, aceasta va fi administrată după cel puțin trei săptămâni de la administrarea primei doze.

Copii cu vârsta sub 6 luni

La acest moment, nu este recomandată vaccinarea la aceasta grupă de vârstă.

Atunci când Pandemrix este administrat ca prima doză în cadrul unei scheme de vaccinare, se recomandă să fie administrat tot Pandemrix (și nu alt vaccin împotriva H1N1) pentru a se completa schema de vaccinare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Pandemrix poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Ca urmare a vaccinării pot să apară reacții alergice, care pot conduce în cazuri rare la șoc. Medicii sunt avertizați cu privire la această posibilitate și au disponibil tratamentul de urgență, care trebuie utilizat în asemenea situații.

Frecvența reacțiilor adverse posibile prezentate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

Foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut la Pandemrix (H5N1) în timpul studiilor clinice efectuate la adulți, incluzând vârstnici și la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani. În aceste studii clinice, majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare ca intensitate și de scurtă durată. Reacțiile adverse sunt, în general, similare celor asociate vaccinurilor gripale sezoniere. La copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani febra a apărut mai frecvent atunci când a fost administrată doza recomandată la adult (0,5 ml de vaccin), comparativ cu administrarea unei jumătăți din doza recomandată la adult (0,25 ml de vaccin). De asemenea, febra a apărut mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani, comparativ cu copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani.

De asemenea, aceste reacții adverse au fost observate cu frecvențe similare și în studiile clinice efectuate cu Pandemrix (H1N1) la adulți, incluzând vârstnici, cu excepția înroșirii la locul de injectare

(mai puțin frecventă la adulți și frecventă la vârstnici) și a febrei (mai puțin frecventă la ambele grupe de vârstă).

Foarte frecvente

- Durere de cap
- Oboseală
- Durere, înroșire, umflare sau nodul dur la locul injectării
- Febră
- Dureri musculare sau articulare

Frecvente

- Căldură, mâncărime sau învinețire la locul injectării
- Transpirații abundente, frison, simptome asemănătoare gripei
- Umflare a ganglionilor de la gât, sub braț sau din zona inghinală.

Mai puțin frecvente

- Furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Somnolență
- Amețeli
- Diaree, vărsături, dureri de stomac, greață
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- Stare generală de rău
- Insomnie

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, cărora li s-a administrat o jumătate din doza recomandată la adult (0,25 ml) de Pandemrix (H1N1), febra și iritabilitatea au apărut mai frecvent, comparativ cu copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani, cărora li s-a administrat o jumătate din doza recomandată la adult (0,25 ml) de Pandemrix (H5N1).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, la care s-au administrat două doze de 0,25 ml (jumătate din doza recomandată la adult), reacțiile adverse după administrarea celei de a doua doze au fost mai intense, în special febra ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), care a apărut foarte frecvent.

De obicei, aceste reacții adverse dispar în 1-2 zile, fără tratament. Dacă persistă, **ADRESAȚI-VĂ MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ.**

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în timpul experienței după punerea pe piață a vaccinului Pandemrix H1N1:

- Reacții alergice care determină o scădere periculoasă a tensiunii arteriale, care, dacă nu sunt tratate, pot duce la șoc. Medicii sunt avertizați de această posibilitate și au disponibil tratament medical de urgență, pentru utilizare în aceste cazuri.
- Reacții generalizate pe piele, incluzând umflare a feței și urticarie (erupții)
- Convulsii determinate de febră

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile de după vaccinarea cu vaccinuri administrate în fiecare an pentru a preveni gripa. Aceste reacții adverse pot să apară și în cazul administrării Pandemrix.

Rare

- Durere severă ascuțită sau pulsatilă de-a lungul unuia sau mai multor nervi
- Scădere a numărului de trombocite din sânge, care poate duce la sângerări sau vânătăi

Foarte rare

- Vasculită (inflamație a vaselor de sânge care poate determina erupții trecătoare pe piele, dureri de articulații și probleme ale rinichilor)
- Tulburări neurologice cum este encefalomielite (inflamație a sistemului nervos central), nevrită (inflamație a nervilor) și un tip de paralizie denumit Sindrom Guillain-Barré

Dacă apare oricare dintre aceste reacții adverse, vă rugăm să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale (asistentului medical).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

5. Cum se păstrează Pandemrix

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Înainte de amestecarea vaccinului:

Nu utilizați suspensia și emulsia după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

După amestecarea vaccinului:

După amestecare, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore și nu trebuie păstrat la temperaturi peste 25°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Informații suplimentare

Ce conține Pandemrix

- Substanța activă:
Virus gripal fragmentat, inactivat, conținând antigen* echivalent cu:

Tulpină similară virusului A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A)
3,75 micrograme** per doză de 0,5 ml

* cultivat în ouă

** exprimat în micrograme hemaglutinină

Acest vaccin corespunde cu recomandările OMS și deciziei UE pentru pandemie.

- Adjuvant:
Acest vaccin conține un „adjuvant” AS03 pentru a stimula un răspuns imunitar mai bun. Acest adjuvant conține scuolen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbitat 80 (4,86 miligrame).

- Celelalte componente:
Celelalte componente sunt: polisorbitat 80, octoxinol 10, tiomersal, clorură de sodiu, hidrogenofosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu, apă pentru preparate injectabile

Cum arată Pandemrix și conținutul ambalajului

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Suspensia este un lichid incolor, ușor opalescent.
Emulsia este un lichid albicios, omogen.

Înainte de administrare, cele două componente trebuie amestecate. Vaccinul amestecat este o emulsie albicioasă.

Un ambalaj de Pandemrix conține:

- o cutie conținând 50 flacoane a câte 2,5 ml suspensie (cu antigen)
- două cutii conținând 25 flacoane a câte 2,5 ml emulsie (adjuvant)

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
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

España

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în

Pandemrix a fost autorizat în „Condiții Excepționale”.
Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui regulat orice informație nouă despre
medicament, iar acest prospect va fi actualizat ori de câte ori este necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a
Medicamentului (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Pandemrix constă din două recipiente:

Suspensie: flacon multidoză care conține antigenul,

Emulsie: flacon multidoză care conține adjuvantul.

Înainte de administrare, cele două componente trebuie amestecate.

Instrucțiuni pentru amestecarea și administrarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea celor două componente, emulsia (adjuvantul) și suspensia (antigenul) trebuie aduse la temperatura camerei; fiecare flacon trebuie agitat și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
2. Vaccinul se amestecă prin extragerea întregului conținut al flaconului care conține adjuvantul cu ajutorul unei seringi și introducerea acestuia în flaconul care conține antigen.
3. După adăugarea adjuvantului la antigen, amestecul trebuie bine agitat. Vaccinul amestecat este o emulsie albicioasă. În cazul apariției unei modificări de culoare, vaccinul trebuie aruncat.
4. Volumul flaconului de Pandemrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 ml. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 3 „Cum se administrează Pandemrix”).
5. Flaconul trebuie agitat înainte de fiecare administrare și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
6. Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml (doză întreagă) sau 0,25 ml (jumătate de doză) este extrasă într-o seringă pentru injecție și administrată intramuscular.
7. După amestecare, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore. Vaccinul amestecat poate fi păstrat fie la frigider (2°C - 8°C), fie la temperatura camerei, care nu trebuie să depășească 25°C. Dacă vaccinul amestecat este păstrat la frigider, trebuie adus la temperatura camerei înainte de fiecare extragere.

Vaccinul nu trebuie administrat intravascular.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.