

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 scuolen (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 sau două doze 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 din studiile clinice cu una sau ambele versiuni de Pandemrix sunt limitate (adulți cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 ani și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 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), 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.

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 injectare 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 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 limitate obținute dintr-un studiu clinic cu Pandemrix (H1N1) efectuat la copii și adolescenți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, 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).

Datele obținute în urma administrării unui vaccin gripal sezonier fără adjuvant în compoziție (Fluarix, un vaccin cu virion fragmentat) cu trei săptămâni înaintea administrării unei doze de Pandemrix (H1N1) la adulți sănătoși cu vârsta peste 60 de ani, nu sugerează nicio interferență semnificativă în răspunsul imun la Pandemrix H1N1. Astfel, datele indică faptul că Pandemrix poate fi administrat după trei săptămâni de la administrarea vaccinurilor gripale sezoniere fără adjuvant în compoziție.

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

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 ($< 1/10000$)

Studiile clinice au evaluat incidența reacțiilor adverse prezentate mai jos la aproximativ 5000 de subiecți cu vârsta de 18 ani și peste, la care s-au administrat preparate conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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

Informații suplimentare referitoare la reactogenitate sunt disponibile din studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși din grupe de vârstă diferite, începând cu vârsta de 6 luni, cărora li s-a administrat Pandemrix H1N1. Datele disponibile sunt următoarele:

Adulți

Într-un studiu clinic care a evaluat reactogenitatea primei doze de 0,5 ml 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).

Într-un studiu clinic care a evaluat reactogenitatea la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, la care s-au administrat două doze de 0,5 ml de Pandemrix H1N1 (cu un interval de 21 de zile între administrări), s-au observat frecvențe mai mari de apariție a simptomelor generale cele mai întâlnite (de exemplu oboseală, cefalee, artralгии, frisoane, transpirație și febră) după administrarea celei de a doua doze, comparativ cu cele observate după administrarea primei doze.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Într-un studiu clinic care a evaluat reactogenitatea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, la care s-au administrat două doze de 0,5 ml de Pandemrix H1N1 (cu un interval de 21 de zile între administrări), nu s-a observat nicio creștere a reactogenității după administrarea celei de a doua doze, comparativ cu cea observată după administrarea primei doze. Simptomele gastro-intestinale și frisoanele au fost raportate cu frecvențe mai mari comparativ cu frecvențele raportate mai sus din studiile cu formularea de vaccin care conține H5N1.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani

Într-un studiu clinic care 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 o doză unică reprezentând jumătate din doza de Pandemrix (H1N1) recomandată la adult (și anume 0,25 ml), frecvența următoarelor reacții adverse a fost după cum este prezentată în tabelul de mai jos:

Reacții adverse	3-5 ani	6-9 ani
-----------------	---------	---------

Durere	60,0%	63,1%
Eritem	26,7%	23,1%
Edem	21,7%	23,1%
Frisoane	13,3%	10,8%
Transpirație	10,0%	6,2%
Febră >38°C	10,0%	4,6%
Febră >39°C	1,7%	0,0%
Diaree	5,0%	ND
Somnolență	23,3%	ND
Iritabilitate	20,0%	ND
Pierdere a apetitului alimentar	20,0%	ND
Artralгии	ND	15,4%
Mialgii	ND	16,9%
Oboseală	ND	27,7%
Simptome gastro-intestinale	ND	13,8%
Cefalee	ND	21,5%

ND= nu este disponibil

În prezent, nu sunt disponibile informații cu privire la reactogenitatea după administrarea unei a doua doze reprezentând jumătate din doza de Pandemrix (H1N1) recomandată la adult (și anume 0,25 ml) la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani. Totuși, în alt studiu clinic care a evaluat reactogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani cărora li s-au administrat două doze (cu un interval de 21 de zile între administrări) reprezentând doza de Pandemrix (H1N1) recomandată la adult (și anume 0,5 ml), după administrarea celei de a doua doze s-a observat o creștere a reacțiilor adverse la nivelul locului de injectare și a simptomelor generale, comparativ cu cele observate după administrarea primei doze.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni

Într-un studiu clinic care a evaluat reactogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni, cărora li s-au administrat două doze (cu un interval de 21 de zile între administrări) reprezentând jumătate din doza de Pandemrix H1N1 recomandată la adult (și anume 0,25 ml), după administrarea celei de a doua doze s-a observat o creștere a reacțiilor adverse la nivelul locului de injectare și a simptomelor generale, în special a frecvenței febrei măsurată la nivel axilar ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), comparativ cu cele observate după administrarea primei doze. Frecvența per-doză a următoarelor reacții adverse a fost după cum este prezentată în tabelul de mai jos:

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.

Studiile clinice în care o versiune de 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, inclusiv vârstnici.
- Date limitate de siguranță și imunogenitate la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani, cărora li s-au administrat 0,5 ml sau 0,25 ml (și anume jumătate din doza recomandată la adult).
- Date de imunogenitate la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, la care s-au administrat două doze de 0,5 ml, cu un interval de 3 săptămâni sau 6 luni între doze.

- Date limitate de imunogenitate reactivă încrucișată la tulpina A/Indonesia/5/2005 la adulți sănătoși, inclusiv vârstnici și la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani
- Date limitate de imunogenitate la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, la care s-a administrat o doză de vaccin adjuvat cu AS03 conținând 3,75 µg HA derivată din tulpina A/Indonesia/05/2005 după una sau două doze de Pandemrix conținând HA derivată din tulpina A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Pentru date suplimentare din studiile în care s-a utilizat tulpina H5N1, vă rugăm să consultați informațiile referitoare la produsul Vaccin gripal pandemic (H5N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant).

Răspunsul imun la Pandemrix (H1N1)

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 limitate de siguranță și imunogenitate obținute după administrarea a două doze de Pandemrix (H1N1) la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 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 limitate de imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea unei doze unice de 0,25 ml sau 0,5 ml de Pandemrix (H1N1) la copii și adolescenți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani.
- Date limitate de siguranță obținute după administrarea a 0,25 ml sau a două doze de 0,5 ml de Pandemrix (H1N1) la copii și adolescenți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani.
- Date foarte limitate de siguranță și imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea unei doze unice reprezentând jumătate din doza de Pandemrix (H1N1) recomandată la adult (și anume 0,25 ml) la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 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.

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 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	
	21 de zile după prima doză		21 de zile după a doua doză		21 de zile după prima doză	
	Total subiecți incluși N=60 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=37 [Î 95%]	Total subiecți incluși N=59 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=37 [Î 95%]	Total subiecți incluși N=120 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=76 [Î 95%]
Rata de seroprotecție ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;	96,1% [88,9;

					99,5]	99,2]
Rata de seroconversie ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4; 98,1]	96,1% [88,9; 99,2]
Factorul de seroconversie ³	38,1	47,0	72,9	113,3	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) $\geq 1:40$;

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.

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 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=43 [Î 95%]	Total subiecți incluși N=40 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=23 [Î 95%]	Total subiecți incluși N=5 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=3 [Î 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 și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Două studii clinice au evaluat imunogenitatea unei jumătăți de doză (0,25 ml) și a unei doze întregi (0,5 ml) recomandate la adult de vaccin cu adjuvant AS03, conținând 3,75 μg HA derivată dintr-o tulpină similară cu A/California/7/2009 (H1N1), la copii și adolescenți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 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)			
	Jumătate de doză		Doză întreagă	
	Total subiecți incluși N=58 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=38 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=97 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=61 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Rata de seroconversie ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Factorul de seroconversie ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

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 anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au o 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 3 și 9 ani

Într-un studiu clinic în care la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani s-a administrat o jumătate din doza recomandată la adult (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), 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)			
	3-5 ani		6-9 ani	
	Total subiecți incluși N=30 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=27 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=30 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=29 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Rata de seroconversie ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Factorul de seroconversie ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

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 anterior vaccinării și care au prezentat un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi anterior vaccinării și au o 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

Într-un studiu clinic 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 și a celei de a doua jumătăți de doză reprezentând doza recomandată la adult (și anume 0,25 ml), 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 [ÎÎ 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși [ÎÎ 95%]		Total subiecți incluși [ÎÎ 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).

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 injectare 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.ema.europa.eu/>.