

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adjupanrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Vaccin gripal pandemic (H5N1) (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:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) ca tulpină utilizată (NIBRG-14) 3,75 micrograme**

* cultivat pe ou

** hemaglutinină (HA)

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

Adjuvantul AS03 este compus din scualen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbitat 80 (4,86 miligrame).

Flacoanele cu suspensie și emulsie odată amestecate formează un recipient multi-doză. Vezi pct. 6.5 pentru numărul de doze din flacon.

Excipienți cu efect cunoscut:

Acest vaccin conține tiomersal 5 micrograme și 5 miligrame polisorbitat 80 (vezi pct. 4.4).

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 lăptos omogen, de culoare albicioasă până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia gripei în cazul unei pandemii oficial declarate.

Adjupanrix trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu vârsta începând de la 18 ani

O doză de 0,5 mL la o dată stabilită.

O a doua doză de 0,5 mL trebuie administrată după un interval de cel puțin trei săptămâni și până la douăsprezece luni după administrarea primei doze pentru obținerea eficienței maxime.

Pe baza datelor foarte limitate, pentru a obține un răspuns imun, adulții cu vârsta > 80 ani pot necesita o doză dublă de Adjupanrix la o dată aleasă și, iarăși, după un interval de cel puțin 3 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 36 luni:

O doză de 0,125 mL (este egal cu un sfert din doza pentru adulți per injecție) la o dată stabilită.

O a doua doză de 0,125 mL la cel puțin trei săptămâni după prima doză pentru o eficacitate maximă.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 36 luni și < 18 ani:

O doză de 0,25 mL (este egal cu jumătate din doza pentru adulți per injecție) la o dată aleasă.

O a doua doză de 0,25 mL la cel puțin trei săptămâni după prima doză pentru o eficacitate maximă.

Copii cu vârsta < 6 luni:

Siguranța și eficacitatea Adjupanrix la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Imunizarea trebuie efectuată prin injectare intramusculară.

Dacă se administrează o doză dublă, injectarea trebuie efectuată în membrul opus, de preferat în mușchiul deltoid sau la nivelul părții antero-laterale a coapsei (în funcție de masa musculară).

Pentru instrucțiuni privind amestecarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

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, gentamicină sulfat și deoxicolat de sodiu). Totuși, în cazul unei pandemii, administrarea vaccinului ar putea fi oportună, cu condiția ca toate facilitățile necesare resuscitării să fie imediat disponibile în caz de necesitate. Vezi pct. 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul medical adecvat și supravegherea trebuie să fie întotdeauna disponibile în caz de eveniment anafilactic rar după administrarea vaccinului.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

Sunt necesare precauții în cazul administrării acestui vaccin la persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (altele decât reacții anafilactice) la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la tiomersal sau la urmele reziduale conținute de vaccin (proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, gentamicină sulfat și deoxicolat de sodiu).

Afecțiuni concomitente

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

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Este contraindicată administrarea intravasculară a Adjupanrix. Nu există date cu privire la administrarea Adjupanrix 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.

Protecție

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 (formarea de anticorpi) 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).

Sincopa

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, cum sunt tulburarea temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului, este important să fie luate măsuri de precauție.

Narcolepsie

Studiile epidemiologice efectuate cu alt vaccin conținând adjuvant AS03 (Pandemrix H1N1, fabricat în aceeași locație ca și Adjupanrix), realizate în câteva țări europene, au indicat un risc crescut de narcolepsie, însoțită sau nu de cataplexie, la persoanele vaccinate, comparativ cu cele nevaccinate. La copii/adolescenți (cu vârsta de până la 20 de ani), aceste studii au indicat apariția a 1,4 până la 8 cazuri suplimentare la 100000 de subiecți vaccinați. Datele epidemiologice disponibile cu privire la adulți cu vârsta mai mare de 20 de ani au indicat aproximativ 1 caz suplimentar la 100000 de subiecți vaccinați. Aceste date sugerează că riscul de cazuri suplimentare are tendință de scădere odată cu creșterea vârstei la vaccinare. Narcolepsia nu a fost observată în studiile clinice cu Adjupanrix, totuși, studiile clinice nu sunt capabile să detecteze evenimente adverse foarte rare, cu rate de incidență la fel de scăzute precum narcolepsia ($\approx 1,1/100\ 000$ persoane-ani).

Copii și adolescenți

Datele clinice obținute la copii cu vârsta mai mică de 6 ani la care s-au administrat două doze de vaccin antigripal (H5N1) pentru prevenirea unei pandemii, indică o creștere a frecvenței febrei (măsurată axilar $\geq 38\ ^\circ\text{C}$) după administrarea celei de-a doua doze. Prin urmare, la copiii mici (și anume cei cu vârsta de până la aproximativ 6 ani) se recomandă post-vaccinare monitorizarea temperaturii și măsuri de reducere a febrei (cum ar fi medicamente antipiretice, dacă este necesar din punct de vedere clinic).

Excipienti

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest vaccin conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest vaccin conține 5 miligrame de polisorbat 80 per doză. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există informații în ceea ce privește administrarea concomitentă a Adjupanrix cu alte vaccinuri. Dacă acest lucru este luat în considerare, imunizarea trebuie realizată 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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Până în prezent nu există date disponibile cu privire la utilizarea Adjupanrix în timpul sarcinii.

Un vaccin cu adjuvant AS03, care conține HA derivată din H1N1, a fost administrat la gravide aflate în fiecare dintre cele trei trimestre de sarcină. În prezent există informații limitate cu privire la efectele vaccinării obținute în urma administrării estimate la mai mult de 200 000 de femei, vaccinate în timpul sarcinii. Nu s-a observat nicio dovadă a unui risc crescut de apariție a efectelor adverse la mai mult de 100 de sarcini urmărite într-un studiu clinic prospectiv.

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

Datele obținute de la gravidele vaccinate cu diferite vaccinuri sezoniere inactivate, fără adjuvant în compoziție, nu sugerează malformații sau toxicitate fetală sau neonatală.

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

Alăptarea

Adjupanrix poate fi administrat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la fertilitate.

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 și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Două studii clinice au evaluat incidența reacțiilor adverse la aproximativ 824 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani cărora li s-a administrat jumătate din doza pentru adulți, 0,25 mL, care conținea tulpina A/Indonesia/2005 (H5N1) cu cel puțin 1,9 micrograme HA/AS03.

Trei studii clinice au evaluat incidența reacțiilor adverse la aproximativ 437 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 36 luni, cărora li s-a administrat fie jumătate din doza pentru adulți (n=400), 0,25 mL, fie un sfert de doză pentru adulți, 0,125 mL (n=37).

Lista reacțiilor adverse

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

Frecvențele sunt raportate ca:

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 ($< 1/10000$)

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

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

Adulți

Au fost raportate următoarele reacții adverse per doză:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Limfadenopatie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli, somnolență, parestezie
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Simptome gastro-intestinale (cum sunt greață, diaree, vărsături, dureri abdominale)
Afecțiuni 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	Mialgii, artralгии
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere, eritem, edem și indurație la locul de injectare, astenie, febră,
	Frecvente	Căldură la locul de injectare și prurit la locul de injectare, simptome asemănătoare gripei, frisoane
	Mai puțin frecvente	Stare generală de rău

Copii și adolescenți

Au fost raportate următoarele reacții adverse per doză:

Copii între 6 și < 36 luni

Datele pentru această grupă de vârstă sunt derivate din datele de siguranță cumulate din 3 studii (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 și Q-PAN-H5N1-023).

6 și < 36 luni		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Iritabilitate/Nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Simptome gastro-intestinale (cum sunt diaree și vărsături)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie/erupție cutanată maculară
	Mai puțin frecvente	Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente ¹	Febră ($\geq 38,0$ °C)
	Foarte frecvente	Durere la locul de injectare
	Frecvente	Eritem la locul de injectare
	Frecvente	Edem la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	Indurație la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	Crustă la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	Edem la nivelul feței
	Mai puțin frecvente	Echimoze la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	Eczemă la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	Nodul la locul de vaccinare

¹O frecvență mai mare a febrei a apărut după doza a 2-a, comparativ cu doza 1, la fiecare grupă de vârstă.

Copii între 36 luni și <18 ani

Datele pentru această grupă de vârstă sunt derivate din datele de siguranță cumulate din 2 studii (D-PAN-H5N1-032 și Q-PAN-H5N1-021).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență		Reacții adverse
	3 și < 6 (ani)	6 și < 18 (ani)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Apetit alimentar scăzut
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Iritabilitate/Nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	Somnolență
	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Cefalee
	NR	Mai puțin frecvente	Hipoestezie
	NR	Mai puțin frecvente	Amețeală
	NR	Mai puțin frecvente	Sincopă
	NR	Mai puțin frecvente	Tremor
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente		Simptome gastro-intestinale (cum sunt greață, diaree, vărsături)

		și dureri abdominale)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente		Erupții cutanate tranzitorii
	NR	Frecvente	Hiperhidroză
	NR	Mai puțin frecvente	Ulcer cutanat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Mialgie
	NR	Mai puțin frecvente	Rigiditate musculo-scheletică
	NR	Foarte frecvente	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente		Durere la locul de injectare
	Frecvente ¹		Febră (≥ 38,0 °C)
	Frecvente		Eritem la locul de injectare
	Frecvente		Edem la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Fatigabilitate
	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frisoane
	Mai puțin frecvente	NR	Echimoze la locul de injectare
	Mai puțin frecvente		Prurit la locul de injectare
	NR	Mai puțin frecvente	Durere axilară

¹O frecvență mai mare a febrei a apărut după doza a 2-a, comparativ cu doza 1, în fiecare grupă de vârstă.

NR= Nu s-a raportat

Rezultate similare de reactogenitate au fost obținute într-un studiu clinic (D-PAN-H5N1-009) care a fost efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani și 6 până la 9 ani; dintre aceștia, 102 subiecți au primit 2 doze de 0,25 mL de Adjupanrix; în acest studiu febra a fost frecventă, fără creștere a incidenței observată după a doua doză primară. În plus, au fost observate și următoarele reacții adverse: echimoză la locul de injectare, tremor și hipersudorație. Toate cele trei reacții au fost frecvente.

Supravegherea după punerea pe piață

Nu sunt disponibile date de supraveghere după punerea pe piață pentru administrarea Adjupanrix.

Vaccin cu adjuvant AS03 care conține 3,75 micrograme HA derivată din tulpina A/California/7/2009 (H1N1)

Următoarele reacții au fost raportate din experiența după punerea pe piață a vaccinurilor cu adjuvant AS03 care conține 3,75 micrograme HA derivată din tulpina A/California/7/2009 (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

În plus, următoarele reacții adverse au fost raportate 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).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate, după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**.

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.

Efecte farmacodinamice

La acest punct este descrisă experiența clinică cu vaccinurile pentru prevenirea unei pandemii.

Vaccinurile pentru prevenirea unei pandemii 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 pentru prevenirea unei pandemii vor susține strategia de vaccinare care va fi probabil utilizată pentru vaccinul pandemic: datele de imunogenitate clinică, siguranță, reactogenitate obținute cu vaccinuri pentru prevenirea unei pandemii sunt relevante pentru vaccinurile pandemice.

Adulți

Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani

În studiile clinice care au evaluat imunogenitatea vaccinului cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) la subiecții cu vârsta între 18-60 de ani, răspunsurile în anticorpi anti-hemaglutinină (anti-HA) au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004				
	schema 0, 21 zile (D-Pan-H5N1-002)		schema 0, 6 luni (D-Pan-H5N1-012)		
	21 de zile după prima	21 de zile după a doua	21 de zile după	7 zile după a doua doză	21 de zile după a

	doză N=925	doză N=924	prima doză N=55	N=47	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%
Factor 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 un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$, sau care au fost seropozitivi anterior vaccinării și au 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 21 zile sau la 6 luni distanță, 96% dintre subiecți au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanti și 98-100% au avut un titru de cel puțin 1:80.

Subiecții din studiul D-Pan-H5N1-002 au fost supravegheați pentru persistența răspunsului imun. Ratele de seroprotecție la 6, 12, 24 și 36 de luni după administrarea primei doze au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004			
	6 luni după prima doză N=256	12 luni după prima doză N=559	24 luni după prima doză N=411	36 luni după prima doză N=387
Rata de seroprotecție ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

Într-un studiu clinic (Q-Pan-H5N1-001) în care au fost administrate două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme HA derivată din A/Indonesia/05/2005 în zilele 0 și 21, la 140 de subiecți între vârsta 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%
Factor 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 seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi înainte de vaccinare și au un titru protector după vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înainte de vaccinare și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

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

S-a observat o creștere de 4 ori a titrurilor de anticorpi serici neutralizanti 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 între 18 și 60 de ani s-au administrat două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme 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 micrograme HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Răspunsurile în formarea de anticorpi anti-HA împotriva A/Indonesi/05/2005 după administrarea vaccinului cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	A/Indonesi/05/2005		
	schema 0, 21 zile (D-Pan-H5N1-002)	schema 0, 6 luni (D-Pan-H5N1-012)	
	21 de zile după prima 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%
Factor de seroconversie ³	4,9	12,9	18,5

*anti-HA $\geq 1:40$

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 un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$ sau care au fost seropozitivi anterior vaccinării și au 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/Indonesi/05/2005 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.

Subiecții din studiul D-Pan-H5N1-002 au fost supravegheați pentru persistența anticorpilor anti-HA împotriva A/Indonesi/05/2005. Ratele de seroprotecție au fost 2,2%, 4,7%, 2,4% și 7,8% în lunile 6, 12, 24 și, respectiv, 36.

Într-un alt studiu (D-Pan-H5N1-007) care a inclus 50 de subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani ratele de seroprotecție cu anticorpi anti-HA la 21 de zile după a 2 a doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme HA derivată din A/Vietnam/1194/2004, au fost de 20% împotriva A/Indonesi/05/2005, de 35% împotriva A/Anhui/01/2005 și de 60% împotriva A/Turkey/Turkey/1/2005.

Răspunsuri imune încrucișate determinate de vaccinul cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme HA derivată din A/Indonesi/05/2005 (H5N1)

După două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme HA derivată din A/Indonesi/05/2005 administrate în zilele 0 și 21 la 140 de subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani, răspunsurile în anticorpi anti-HA la A/Vietnam/1194/2004 au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspunsurile imune la A/Vietnam/1194/2004	
	Day 21 N=140	Day 42 N=140
Rata de seroprotecție ¹	15%	59,3%
Rata de seroconversie ²	12,1%	56,4%
Factorul de seroconversie ³	1,7	6,1

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

²rata de seroconversie: proporția de subiecți care au fost fie seronegativi înaintea vaccinării și au un titru protector post-vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înaintea vaccinării și au un titru crescut de 4 ori;
³factorul de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

În ziua 180 rata seroprotecției a fost de 13%.

S-a observat o creștere de 4 ori a titrurilor de anticorpi serici neutralizanți împotriva A/Vietnam la 49% din subiecți la 21 de zile după prima doză, la 67,3% la 21 de zile după a doua doză și la 44,9% la șase luni după a doua doză.

Scheme de administrare alternative

În studiul D-H5N1-012 a fost investigată utilizarea într-un interval extins, fiind administrate două doze de Adjupanrix la un interval de 6 luni sau 12 luni, la un grup de subiecți cu vârste cuprinse între 18 și 60 de ani. La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, rata de seroprotecție și rata de răspuns la vaccin împotriva A/Vietnam/1194/2004 la subiecții la care s-a administrat vaccinul la interval de 6 luni au fost 89,6% și, respectiv 95,7%. La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, rata de seroprotecție și rata de răspuns la vaccin la subiecții la care s-a administrat vaccinul la interval de 12 luni au fost 92,0% și, respectiv 100%.

În acest studiu, au fost observate și răspunsuri imune încrucișate împotriva tulpinii A/Indonesia/5/2005. La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, rata de seroprotecție și rata de răspuns la vaccin la subiecții la care s-a administrat vaccinul la interval de 6 luni au fost 83,3% și, respectiv 100%. La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, rata de seroprotecție și rata de răspuns la vaccin la subiecții la care s-a administrat vaccinul la interval de 12 luni au fost 84,0% și, respectiv 100%.

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

Într-un studiu clinic (D-Pan-H5N1-012), la subiecți cu vârsta între 18 și 60 de ani s-a administrat o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme 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 micrograme HA derivat din A/Vietnam/1194/2004 în ziua 0 sau în zilele 0 și, respectiv, 21. Răspunsurile 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%
Factor 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 un titru protector post-vaccinare $\geq 1:40$, fie au fost seropozitivi înaintea rapelului și au un titru crescut de 4 ori;

³factorul rapel: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) de anticorpi post-rapel 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 micrograme 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 micrograme 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 (D-Pan-H5N1-015), la 39 de subiecți cu vârsta între 18 și 60 ani s-a administrat o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme HA derivat din A/Indonesia/5/2005 la 14 luni de la administrarea a două doze de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme 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.

Într-un alt studiu clinic (D-Pan-H5N1-038), la 387 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani s-a administrat o doză de vaccin cu adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme HA derivat din A/Indonesia/5/2005 la 36 luni de la administrarea a două doze de vaccin conținând tulpina A/Vietnam/1194/2004. Rata de seroprotecție, rata de seroconversie-rapel și factorul rapel împotriva A/Indonesia/5/2005 la 21 de zile după doza de rapel au fost de 100%, 99,7% și, respectiv, 123,8%.

Vârșnici (> 60 ani)

În alt studiu clinic (D-Pan-H5N1-010), la 297 de subiecți în vârstă > 60 de ani (împărțiți 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 micrograme 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 (D42)					
	Între 61 și 70 de ani		Între 71 și 80 de ani		> 80 years	
	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%
Factor 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 un titru protector după vaccinare $\geq$ 1:40, sau care au fost seropozitivi înainte de vaccinare și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

³factor de seroconversie: raportul între valoarea mediei geometrice a titrului (MGT) după vaccinare cu 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 micrograme HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), s-a observat un răspuns mai bun după două administrări ale unei doze duble de vaccin.

Date foarte limitate de la subiecți seronegativi cu vârsta > 80 de ani (N=5) au demonstrat că niciun subiect nu a atins rata de seroprotecție după două administrări ale unei doze unice de vaccin cu

adjuvant AS03 conținând 3,75 micrograme 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%. Subiecții din studiul D-Pan-H5N1-010 au fost supravegheați pentru persistența răspunsului imun. Ratele de seroprotecție la 6, 12 și 24 de luni după vaccinare au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004					
	6 luni după vaccinare		12 luni după vaccinare		24 luni după vaccinare	
	Doză unică (N=140)	Doză dublă (N=131)	Doză unică (N=86)	Doză dublă (N=81)	Doză unică (N=86)	Doză dublă (N=81)
Rata de seroprotecție ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

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

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.

La douăsprezece și la douăzeci și patru de luni după vaccinare, titrurile de anticorpi serici neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004			
	12 luni după vaccinare		24 luni după vaccinare	
	Doză unică N=51	Doză dublă N=54	Doză unică N=49	Doză dublă N=54
MGT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Rata de seroconversie ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq 1:80$ ³	82,4%	90,7%	91,8%	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.

La 297 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 micrograme HA derivată din A/Vietnam/1194/2004 au fost de 23%, iar factorul de seroconversie a fost de 2,7. Titruri ale anticorpilor neutralizanți de cel puțin 1:40 sau de cel puțin 1:80 au fost obținute la 87% și, respectiv 67%, din 87 de subiecți testați.

Subiecții din studiul D-Pan-H5N1-010 la care s-a administrat o singură doză au fost supravegheați pentru persistența anticorpilor anti-HA împotriva A/Indonesia/5/2005. Ratele de seroprotecție au fost 16,3% și 4,7% în lunile 12 și, respectiv 24. Ratele de seroconversie pentru anticorpii serici neutralizanți împotriva A/Indonesia/5/2005 au fost 15,7% și 12,2% în lunile 12 și, respectiv 24. Procentul de subiecți care ating titruri de anticorpi serici neutralizanți $> 1/80$ a fost de 54,9% și 44,9% în lunile 12 și, respectiv 24.

Copii și adolescenți (copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 18 ani)

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 36 luni

Într-un studiu clinic (Q-Pan-H5N1-023), la 37 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 36 luni s-au administrat două doze de 0,125 mL conținând tulpina A/Indonesia/2005 H5N1, în zilele 0 și 21.

Ratele de seroconversie pentru răspunsurile imune anti-HA împotriva tulpinii omoloage (A/Indonesi/05/2005), la această grupă de vârstă, în ziua 42 (21 de zile după a doua doză) au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesi/05/2005 (0,125 mL)
	21 de zile după a doua doză (ziua 42) N ¹ =33
Rata de seroconversie ²	100%
Factor de seroconversie ³	168,2

¹cohorta conform protocolului (ATP) pentru imunogenitate;

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

³factor de seroconversie: raportul dintre titrul reciproc de inhibare a hemaglutinării (IH) post-vaccinare și titrul reciproc de inhibare a hemaglutinării (IH) pre-vaccinare (Ziua 0).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 36 luni care au primit o doză de 0,125 mL (Q-Pan H5N1-023), 100% (N=31) au avut o rată de răspuns la vaccin pentru A/Indonezia/05/2005, 96,9% (N =32) au avut o rată de răspuns la vaccin pentru tulpina heterologă A/Vietnam/1194/2004 și 96,9% (N=32) au avut o rată de răspuns la vaccin pentru tulpina heterologă A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Subiecții înrolați în Q-Pan-H5N1-023 au fost urmăriți pentru persistența răspunsului imun anti-HA împotriva tulpinii omologe A/Indonesi/05/2005 și tulpinilor heterologe A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 și A/gyrfalcon/Washington/41088-6 /2014, după 12 luni.

Ratele de seroconversie la 12 luni după a doua doză la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 36 luni, au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	0,125 mL			
	Răspuns imun la A/Indonesi/05/2005	Răspuns imun la A/duck/Bangladesh /19097/2013	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004	Răspuns imun la A/gyrfalcon/ Washington/ 41088-6/2014
	12 luni după a doua doză N ¹ =33	12 luni după a doua doză N ¹ = 29	12 luni după a doua doză N ¹ = 29	12 luni după a doua doză N ¹ = 29
Rata de seroconversie ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹cohorta conform protocolului (ATP) pentru imunogenitate în Ziua 385 (persistență);

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

Pentru studiul Q-PAN-H5N1-023, după vaccinarea primară cu două doze de 0,125 mL conținând tulpina A/Indonesi/2005 (H5N1), o doză de rapel din același vaccin Q-H5N1 s-a administrat în luna a 12-a. Răspunsul imun anti-HA împotriva A/Indonezia/05/2005 a fost evaluat la 7 zile după doza de rapel. Ratele de seroconversie sunt după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	0,125 mL			
	Răspuns imun la A/Indonesi/05/2005	Răspuns imun la A/duck/Bangladesh /19097/2013	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004	Răspuns imun la A/gyrfalcon/ Washington/ 41088-6/2014

	7 zile după doza de rapel N ¹ =33	7 zile după doza de rapel N ¹ = 29	7 zile după doza de rapel N ¹ = 29	7 zile după doza de rapel N ¹ = 29
Rata de seroconversie ²	100%	100%	100%	51,7%

¹cohorta conform protocolului (ATP) pentru imunogenitate în Ziua 392, după doza de rapel;

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

Copii cu vârsta cuprinsă între 36 luni și < 18 ani

Într-un studiu clinic (D-Pan-H5N1-032), la 312 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani s-au administrat două doze de 0,25 mL conținând tulpina A/Indonesia/2005 H5N1 în zilele 0 și 21. Rezultatul de mai jos este prezentat din grupul în care subiecții au primit 2 doze (D0, D21) de H5N1 Indonezia și 1 doză de rapel (D182) de H5N1 Turcia (1,9 micrograme HA + AS03B), 1 doză (D364) de Havrix. La douăzeci și unu de zile după a doua doză (Ziua 42), răspunsurile imune în ceea ce privește rata de seroconversie împotriva tulpinii omoloage au fost prezentate după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/05/2005		Răspuns imun la A/Turkey/01/2005	
	21 zile după a doua doză N ¹ =155		21 zile după a doua doză N ¹ =155	
	3 și < 10 ani N ² =79	10 și < 18 ani N ² =76	3 și < 10 ani N ² =79	10 și < 18 ani N ² =76
Rata de seroconversie ³	100%	98.7%	100%	97.4%
Factor de seroconversie ⁴	118.9	78.3	36.2	21.0

¹cohorta conform protocolului (ATP) pentru cohorta imunogenitate în Ziua 42;

²cohorta conform protocolului (ATP) pentru cohorta imunogenitate în Ziua 42, pentru categoria specifică de vârstă;

³rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$ sau care au fost seropozitivi anterior vaccinării și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

⁴factor de seroconversie: raportul dintre titrul reciproc de inhibare a hemaglutinării (IH) post-vaccinare și titrul reciproc de inhibare a hemaglutinării (IH) pre-vaccinare (Ziua 0).

Subiecții din D-Pan-H5N1-032 au fost urmăriți pentru persistența răspunsului imun împotriva tulpinii omologe A/Indonesia/05/2005 și a tulpinii heterologe A/Turkey/01/2005 după 6 luni. Ratele de seroconversie în Ziua 182 la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani, au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/05/2005		Răspuns imun la A/Turkey/01/2005	
	schema 0, 21 zile		schema 0, 21 zile	
	Ziua 182 N ¹ =155		Ziua 182 N ¹ =155	
	3 și < 10 ani N ² =79	10 și < 18 ani N ² =76	3 și < 10 ani N ² =79	10 și < 18 ani N ² =76
Rata de seroconversie ³	83,5%	73,7%	55,7%	40,8%
Factor de seroconversie ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹cohorta conform protocolului (ATP) pentru cohorta imunogenitate în Ziua 42;

²cohorta conform protocolului (ATP) pentru cohorta imunogenitate în Ziua 42, pentru categoria specifică de vârstă;

³rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$ sau care au fost seropozitivi anterior vaccinării și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

⁴factor de seroconversie: raportul dintre titrul reciproc de inhibare a hemaglutinării (IH) post-vaccinare și titrul reciproc de inhibare a hemaglutinării (IH) pre-vaccinare (Ziua 0).

După vaccinarea primară cu două doze de 0,25 mL conținând tulpina A/Indonezia/2005 (H5N1), la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani din (D -PAN-H5N1-032), a fost administrată o doză de rapel de D-H5N1 care conține A/Turcia/2005/HA, în luna a 6-a. Imunogenitatea anticorpilor la post-rapel împotriva A/Indonesi/05/2005 a fost evaluată la 10 zile (ziua 192) și persistența anticorpilor la 6 luni (ziua 364) după doza de rapel. Ratele de seroconversie și factorii de seroconversie la aceste momente au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesi/05/2005 ¹	
	Ziua 192 N ¹ =127	
	3 și < 10 ani N ² =68	10 și < 18 ani N ² =59
Rata de seroconversie ⁵	100%	100%
Factor de seroconversie ⁶	142,6	94,4
	Ziua 364 N ³ =151	
	3 și < 10 ani N ⁴ =79	10 și < 18 ani N ⁴ =72
Rata de seroconversie ⁵	100%	100%
Factor de seroconversie ⁶	42,4	30,4

¹cohorta conform protocolului (ATP) pentru imunogenitate în luna 6;

²cohorta conform protocolului (ATP) pentru imunogenitate în luna 6, pentru categoria specifică de vârstă;

³cohorta conform protocolului (ATP) pentru imunogenitate în luna 12;

⁴cohorta conform protocolului (ATP) pentru imunogenitate în luna 12, pentru categoria specifică de vârstă;

⁵rata de seroconversie: procentul de subiecți care au fost fie seronegativi anterior vaccinării și care au un titru de anticorpi protectori post-vaccinare $\geq 1:40$ sau care au fost seropozitivi anterior vaccinării și au o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor;

⁶factor de seroconversie: raportul dintre titrul reciproc de inhibare a hemaglutinării (IH) post-vaccinare și titrul reciproc de inhibare a hemaglutinării (IH) pre-vaccinare (Ziua 0).

Rezultate similare privind imunogenitatea pentru vaccinarea primară au fost obținute într-un studiu clinic (D-PAN-H5N1-009) efectuat la 102 copii cu vârsta între 3 și 5 și 6 până la 9 ani cărora li s-au administrat 2 doze de 0,25 mL de Adjupanrix care conține A/Vietnam/1194/2004. În plus, acest studiu a evaluat persistența împotriva omologului A/Vietnam/1194/2004 până la 24 de luni după a doua doză.

Rata de seroconversie a fost de 38,3% pentru copiii de 3-5 ani și de 22,9% pentru copiii de 6-9 ani în luna 24. S-au observat, de asemenea, răspunsuri cu anticorpi reactivi încrucișați împotriva tulpinii heterologe A/Indonesi/05/2005 și, deși, scăderea a persistat până la 24 de luni după a doua doză.

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.

Acest medicament a fost autorizat în “condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice 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 dodecahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)
Dihidrogenofosfat de potasiu (KH_2PO_4)
Clorură de potasiu (KCl)
Clorură de magneziu hexahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)
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

5 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.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după amestecare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un ambalaj conține:

- o cutie conținând 10 flacoane (sticlă tip I), prevăzute cu dop (cauciuc butilic) a câte 2,5 mL suspensie.
- o cutie conținând fiecare 10 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

Adjupanrix constă în două recipiente:

Suspensie: un flacon multidoză care conține antigenul,

Emulsie: un 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 (pentru o perioadă de minim 15 minute); 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 nu se amestecă.
2. Vaccinul se amestecă prin extragerea întregului conținut al flaconului care conține adjuvantul cu ajutorul unei seringi cu capacitate de 5 mL și introducerea acestuia în flaconul care conține antigen. Se recomandă atașarea la seringă a unui ac de calibru 23-G. Totuși, în cazul în care nu este disponibil un ac de această dimensiune, se poate utiliza un ac de calibru 21-G. Flaconul care conține adjuvantul trebuie menținut întors invers pentru a ușura extragerea întregului conținut.
3. După adăugarea adjuvantului la antigen, amestecul trebuie bine agitat. Vaccinul amestecat este o emulsie sub forma unui lichid lăptos omogen, de culoare albicioasă până la gălbuie. În cazul apariției unei modificări de culoare, vaccinul nu se administrează.

4. Volumul flaconului de Adjupanrix 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 nu se administrează.
6. Fiecare doză de 0,5 mL sau 0,25 mL sau 0,125 mL vaccin este aspirată într-o seringă cu gradație adecvată pentru injectare și administrată intramuscular. Se recomandă atașarea la seringă a unui ac de calibru de maxim 23-G.
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 (pentru o perioadă de minim 15 minute) înainte de fiecare extragere.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals SA
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/578/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 31 iulie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe pagina de web a Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

GlaxoSmithKline Biologicals SA
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

Adjupanrix 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 Adjupanrix ia în considerare tulpina pandemică declarată oficial.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RAPS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

În afara perioadei de pandemie, periodicitatea și formatul RPAS vor fi menținute normale, cu o evaluare specifică a RAIS și a posibilelor reacții adverse determinate de adjuvanți. Aceasta trebuie să includă date din studiile în curs, sau de uz curent dacă se aplică, ale tulpinilor pentru prevenirea unei pandemii și orice date de siguranță relevante referitoare la sistemul adjuvant.

Pentru a monitoriza în mod eficient profilul de siguranță al Adjupanrix în timpul unei pandemii de gripă H5N1 declarată oficial, GSK Biologicals va pregăti RPAS simplificate lunare, însoțite de un rezumat al distribuției vaccinului, așa cum este descris în recomandările CHMP privind planurile de FV ale vaccinurilor împotriva gripei pandemice (EMA/359381/2009). Întocmirea și transmiterea rapoartelor de siguranță sunt descrise mai jos.

Obiectivele RPAS simplificat

Obiectivele RPAS simplificat, așa cum sunt indicate de CHMP, includ următoarele:

- Notificarea autorităților de reglementare cu privire la EAR care au fost primite într-o perioadă de timp prestabilită și care pot avea cele mai mari implicații pentru raportul risc-beneficiu într-o pandemie;
- Semnalarea oricărei preocupări preliminare privind siguranța și prioritizarea acestora pentru o evaluare ulterioară într-un interval de timp adecvat.

Frecvența depunerii

- Ceasul va porni din prima zi de luni după transportul primului lot de vaccin.
- Primul punct de blocare a datelor este 28 de zile mai târziu.
- Depunerea raportului nu se va face mai târziu de ziua 43 (15 zile de la ultimul punct de blocare a datelor), conform acordului cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în timpul pandemiei de gripă H1N1, deoarece ziua 14 după punctul de blocare a datelor va cădea întotdeauna duminică.
- Rapoartele vor fi transmise lunar în primele 6 luni ale pandemiei.
- Periodicitatea va fi reevaluată de către GSK Biologicals și de către (Co)-Raportor la intervale de 6 luni.

Formatul RPAS-ului simplificat

Raportul va include următoarele tabele de date agregate (utilizând formatul specificat în recomandările CHMP (EMA/359381/2009), în ordinea enumerată mai jos:

1. Un rezumat al tuturor rapoartelor spontane per țară, împărțite conform tipului de raport (confirmat medical sau non-medical) și de gravitate, pentru perioada acoperită de raport și cumulativ.
2. Un rezumat al tuturor evenimentelor adverse raportate spontan pe CSO, temeni de clasă superioară (TCS) și termeni preferați (TP), împărțite conform tipului de raport (confirmat medical sau non-medical) și incluzând numărul cazurilor fatale, pentru perioada acoperită de raport și cumulativ.
3. Reacțiile adverse de interes special împărțite conform tipului de raport (confirmat medical sau non-medical). RAIS vor fi definite precum urmează:
 - Nevrită: TP “Nevrită”
 - Convulsii: narrow standardised MedDRA query (SMQ) “Convulsii”
 - Anafilaxie: narrow SMQ “Reacții anafilactice” și narrow SMQ “Angioedem”
 - Encefalită: narrow SMQ “Encefalită non-infecțioasă”
 - Vascularită: narrow SMQ “Vascularită”
 - Sindrom Guillain-Barré: narrow SMQ “Sindrom Guillain-Barré” (TP “Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică” și “Polineuropatie demielinizantă” vor fi catalogați în categoria “Demielinizare”).
 - Demielinizare : narrow SMQ “Demielinizare” (datorită faptului că SGB este de asemenea inclus în acest SMQ, va fi o suprapunere a numărului de cazuri pentru aceste 2 categorii)
 - Paralizie Bell: TP “Paralizie Bell”
 - Narcolepsie: TP “Narcolepsie”; SMQ

- Hepatită autoimună: “Convulsii”, SMQ “Crize convulsive generalizate după imunizare”, SMQ “Boli -medicate imun/autoimune”
TP “Hepatită autoimună”, SMQ “Boli autoimune mediate imun”
 - Concentrații crescute ale enzimelor hepatice: TP “Creșterea enzimelor hepatice”, SMQ “Investigații, semne și simptome legate de ficat”.
 - Boli potențiale mediate imun: GSKMQ_pIMD
4. Reacții adverse severe nelistate (CSO,TCS și TP) împărțite conform tipului de raport (confirmat medical sau non-medical) și de gravitate, pentru perioada acoperită de raport și cumulativ.
 5. Toate reacțiile adverse spontane grupate pe grupe de vârstă, per CSO,TCS și TP, împărțite conform tipului de raport (confirmat medical sau non-medical) și de gravitate, pentru perioada acoperită de raport și cumulativ. Următoarele grupe de vârste vor fi folosite: < 2 ani, 2-8 ani, ≥ 9 ani și vârstă necunoscută.
 6. Toate reacțiile adverse spontane (CSO,TCS, TP) întâlnite la femeile gravide, împărțite conform tipului de raport (confirmat medical sau non-medical) și de gravitate, pentru perioada acoperită de raport și cumulativ.

Următoarele principii vor fi respectate la compilarea datelor:

- Tabelul 1 din PSUR se va baza pe numărul de rapoarte, în timp ce toate celelalte tabele se vor baza pe numărul de reacții (prezentate la nivel TP, aranjate după CSO și TCS).
- Toate tabelele vor avea la bază date generale, nu date specifice produsului, presupunând că numele produsului va fi menționat într-o proporție semnificativă de cazuri. Datele specifice produsului vor fi evaluate pe durata evaluării semnalului.
- Termenul “cumulativ” desemnează toate evenimentele adverse de la începutul utilizării vaccinului.
- Toate evenimentele non-medice confirmate vor fi reprezentate de cele introduse în baza de date GSK la nivel mondial privind siguranța clinică (denumită ARGUS) până la data punctului de blocare a datelor. Cele neintroduse încă la acea dată vor fi raportate în următorul RPAS-S.
- “Gravă” se referă la gravitatea utilizând criterii de reglementare bazate pe rezultate; această definiție va fi folosită în toate tabelele.
- Formularele CIOMS I pentru cazurile letale și rapoartele de SGB vor fi furnizate în anexe.

Un scurt sumar va fi prezentat, în care se va sublinia numărul total de noi EAR de la ultimul RPAS simplificat și semnalele validate și ariile de îngrijorare vor fi evidențiate, evaluarea semnalului va fi prioritizată (în cazul semnalelor multiple) și vor fi furnizate termene adecvate pentru transmiterea unui raport complet de evaluare a semnalului.

Semnalele care apar la femeile gravide vor fi rezumate într-un tabel care va include următoarele elemente de date: vârsta gestațională la momentul vaccinării, vârsta gestațională la momentul apariției evenimentului advers, evenimentul advers și rezultatul.

Raportul distribuției vaccinului

Pentru a situa într-un context raportul de siguranță, un sumar al distribuției vaccinului va fi inclus, cu detalii privind numărul de doze de vaccin distribuite în

- i. Statele membre UE pentru perioada de raportat, după numărul de lot
- ii. Statele membre UE cumulat și
- iii. restul țărilor lumii.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în “condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) al Regulamentului (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
În timpul pandemiei, solicitantul va colecta datele de siguranță clinică și de eficacitate ale vaccinului pandemic și va depune această informație la CHMP spre evaluare.	În funcție de momentul implementării vaccinului cu ocazia primului val pandemic
În timpul pandemiei, solicitantul va conduce un studiu prospectiv tip cohortă, așa cum a fost identificat în Planul de farmacovigilență.	În funcție de momentul implementării vaccinului cu ocazia primului val pandemic.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
AMBALAJ CONȚINÂND 1 CUTIE CU 10 FLACOANE SUSPENSIE ȘI 1 CUTIE CU 10
FLACOANE EMULSIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adjuvanrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Vaccin gripal pandemic (H5N1) (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:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) ca tulpină utilizată (NIBRG-14) 3,75 micrograme*

Adjuvant AS03 compus din scualen, DL- α -tocoferol și polisorbato 80

* hemaglutinină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic dodecahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)
Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)
Dihidrogenofosfat de potasiu (KH_2PO_4)
Clorură de potasiu (KCl)
Clorură de magneziu hexahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă

10 flacoane: suspensie

10 flacoane: emulsie

Volumul rezultat după amestecarea unui flacon cu suspensie (2,5 mL) cu un flacon cu emulsie (2,5 mL) corespunde la **10 doze** a câte 0,5 mL 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 SA.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/578/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU 10 FLACOANE CU SUSPENSIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suspensie pentru emulsie injectabilă pentru Adjupanrix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Virus gripal fragmentat, inactivat, care conține antigen echivalent cu
3,75 micrograme hemaglutinină/doză

* Antigen: A/VietNam/1194/2004 (H5N1) ca tulpină utilizată (NIBRG-14)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Polisorbat 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Clorură de sodiu

Hidrogenofosfat disodic

Dihidrogenofosfat de potasiu dodecahidrat

Clorură de potasiu

Clorură de magneziu hexahidrat

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu antigen

10 flacoane: suspensie

2,5 mL per flacon

După amestecare cu emulsia adjuvant: **10 doze** a câte 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Suspensie pentru amestecare exclusiv cu emulsia cu 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 SA, Rixensart - Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/578/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE CU 10 FLACOANE EMULSIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emulsie pentru emulsie injectabilă pentru Adjupanrix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Conținut: adjuvant AS03 compus din scualen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbat 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 injectabilă cu adjuvant
10 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 SA, Rixensart - Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/578/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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
Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) ca tulpină utilizată (NIBRG-14)
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu emulsia cu 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 amestecarea cu emulsia cu 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 cu adjuvant pentru
Adjupanrix
IM

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

Adjupanrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă Vaccin gripal pandemic (H5N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Adjupanrix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Adjupanrix
3. Cum se administrează Adjupanrix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Adjupanrix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Adjupanrix și pentru ce se utilizează

Ce este Adjupanrix și pentru ce se utilizează

Adjupanrix este un vaccin utilizat profilaxia gripei într-o situație de pandemie declarată oficial.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la intervale care pot varia de la mai puțin de 10 ani până la mai multe decenii. Aceasta se extinde rapid în lume. Simptomele gripei pandemice sunt asemănătoare celor ale gripei „obișnuite”, dar pot fi mai grave.

Cum acționează Adjupanrix

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

Similar altor vaccinuri, Adjupanrix poate să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Adjupanrix

Adjupanrix nu trebuie să vi se administreze

- Dacă ați avut vreodată o reacție alergică instalată brusc, care pune viața în pericol, la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerate la pct. 6) sau la orice altceva care poate fi prezent în cantități foarte mici, cum ar fi: proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, gentamicină sulfat (un antibiotic) sau deoxicolat de sodiu.
 - Semnele unei reacții alergice pot include apariția unei erupții însoțite de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți la respirație și umflarea feței sau a limbii.
 - Totuși, în cazul unei pandemii, administrarea vaccinului poate fi oportună. Aceasta se poate realiza cu condiția să fie disponibil un tratament medical imediat, în cazul apariției unei reacții alergice.

Nu trebuie să vi se administreze Adjupanrix dacă vă aflați în oricare dintre situațiile mai sus menționate.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să utilizați acest vaccin.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Adjupanrix

- dacă ați avut orice reacție alergică, alta decât o reacție alergică instalată brusc, care poate pune viața în pericol, la oricare dintre componentele Adjupanrix (enumerate la pct. 6) sau la tiomersal, la ouă și la proteine de pui, ovalbumină, formaldehidă, gentamicină sulfat (antibiotic) sau la deoxicolat de sodiu.
- dacă aveți o infecție gravă 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 vă va spune dacă ați putea fi vaccinat cu Adjupanrix.
- dacă aveți probleme cu sistemul imunitar, deoarece răspunsul dumneavoastră la vaccin poate fi diminuat.
- 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 Adjupanrix, rezultatele acestor teste ar putea să nu fie corecte. Spuneți medicului care a cerut să faceți aceste testări că v-ați vaccinat recent cu Adjupanrix.
- dacă aveți o problemă legată de sângerare sau dacă vă învinețiți ușor.

Leșinul poate să apară după, sau chiar înaintea administrării oricărei injecții. Prin urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat vreodată în urma administrării unei injecții.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, înainte de a vi se administra Adjupanrix. Acest lucru este necesar deoarece vaccinarea ar putea fi nerecomandată sau ar putea fi necesar să fie amânată.

Copii cu vârsta < 6 ani

Dacă copilului dumneavoastră i se administrează acest vaccin, trebuie să fiți conștient că reacțiile adverse pot fi mai intense după administrarea celei de-a doua doze, în special temperatură peste 38 °C. Prin urmare, după administrarea fiecărei doze se recomandă monitorizarea temperaturii și aplicarea de măsuri de reducere a temperaturii (cum este administrarea paracetamolului sau a altor medicamente care reduc febra).

Adjupanrix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă urmați orice tratamente (cum sunt tratamente cu corticosteroizi sau chimioterapie pentru cancer) care afectează sistemul imunitar. Adjupanrix vi se poate administra și în aceste cazuri, dar răspunsul dumneavoastră la vaccin ar putea să fie mai mic.

Adjupanrix nu este destinat pentru a fi administrat în același moment cu alte vaccinuri. Totuși, dacă acest lucru trebuie realizat, celălalt vaccin se va injecta în celălalt braț. Reacțiile adverse care pot apărea pot fi mai grave.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile adverse prezentate la pct. 4 „Reacții adverse posibile” vă pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este de preferat să vedeți cum vă afectează Adjupanrix, înainte de a încerca să efectuați aceste activități.

Adjupanrix conține tiomersal

Adjupanrix conține tiomersal ca și conservant și este posibil să aveți o reacție alergică. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți orice alergie cunoscută.

Adjupanrix conține sodiu și potasiu

Adjupanrix conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) și mai puțin de 1 mmol de potasiu (39 mg) într-o doză. Practic „nu conține sodiu și potasiu”.

Adjupanrix conține polisorbate 80

Acest medicament conține 5 miligrame de polisorbate 80 într-o doză. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți orice alergie cunoscută.

3. Cum se administrează Adjupanrix

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

- Începând cu vârsta de 18 ani: vi se vor administra două doze de Adjupanrix (fiecare a câte 0,5 mL). A doua doză trebuie administrată după o perioadă de cel puțin trei săptămâni și până la douăsprezece luni după prima doză.
- Începând cu vârsta de 80 ani: puteți primi două injecții duble de Adjupanrix. Primele două injecții trebuie administrate la o dată aleasă iar celelalte două injecții ar trebui administrate, preferabil, după 3 săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 36 luni

Copilului dumneavoastră i se vor administra două doze de Adjupanrix (fiecare a câte 0,125 mL, este egală cu un sfert din doza pentru adulți per injecție). A doua doză va fi administrată, de preferat, la cel puțin trei săptămâni după prima doză.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 36 luni și < 18 ani

Copilului dumneavoastră i se vor administra două doze de Adjupanrix (fiecare a câte 0,25 mL, este egală cu jumătate din doza pentru adulți per injecție). A doua doză va fi administrată, de preferat, la cel puțin trei săptămâni după prima doză.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Adjupanrix.

- Aceștia vă vor administra Adjupanrix sub forma unei injecții într-un mușchi.
- Injecția va fi efectuată, de regulă, în partea superioară a brațului.
- În cazul administrării a două injecții, acestea vi se vor administra în brațe diferite.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în urma administrării acestui medicament:

Reacții alergice

Reacții alergice, care pot determina o scădere periculoasă a tensiunii arteriale. Dacă aceasta nu este tratată, poate duce la șoc. Medicii dumneavoastră știu că s-ar putea întâmpla acest lucru și vor avea disponibil tratament de urgență, pregătit pentru a fi utilizat.

Alte reacții adverse:

Reacții adverse care au apărut la adulții cu vârsta ≥ 18 ani

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Durere de cap
- Senzație de oboseală
- Durere, roșeață, umflare sau nodul tare la nivelul locului unde a fost administrată injecția
- Febră
- Dureri musculare sau articulare

Frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane

- Căldură, mâncărime sau învinețire la nivelul locului unde a fost administrată injecția
- Transpirații abundente, frison, simptome asemănătoare gripei
- Umflarea ganglionilor de la gât, sub braț sau din zona inghinală.

Mai puțin frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane

- Furnicături sau amorțeli ale mâinilor sau picioarelor
- Somnolență
- Senzație de amețală
- Diaree, vărsături, dureri abdominale, greață
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- Stare generală de rău
- Insomnie

Reacții adverse care au apărut la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 36 luni

Foarte frecvente: acestea pot apărea la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin

- Simptome gastro-intestinale (cum sunt diaree și vărsături)
- Scăderea poftei de mâncare
- Somnolență
- Durere la locul de injectare
- Febră
- Iritabilitate/nervozitate

Frecvente: acestea pot apărea în până la 1 din 10 doze de vaccin

- Înroșire și umflare la locul de injectare

Mai puțin frecvente: acestea pot apărea în până la 1 din 100 de doze de vaccin

- Nodul (dur), crustă, vânătăi și eczeme la locul de injectare
- Umflarea feței
- Erupții trecătoare pe piele, inclusiv pete roșii

- Urticarie

Reacții adverse care au apărut la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani

Foarte frecvente: acestea pot apărea la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin

- Scăderea poftei de mâncare
- Somnolență
- Durere la locul de injectare
- Iritabilitate/nervozitate

Frecvente: acestea pot apărea în până la 1 din 10 doze de vaccin

- Simptome gastro-intestinale (cum ar fi greață, diaree, vărsături și dureri abdominale)
- Febră
- Înrășire și umflare la locul de injectare

Mai puțin frecvente: acestea pot apărea în până la 1 din 100 de doze de vaccin

- Durere de cap
- Eruptii trecătoare pe piele
- Dureri musculare
- Senzație de oboseală
- Frisoane
- Vânătași și mâncărimi la locul de injectare

Reacții adverse care au apărut la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani

Foarte frecvente: acestea pot apărea cu mai mult de 1 din 10 doze de vaccin

- Durere de cap
- Dureri musculare
- Dureri articulare
- Durere la locul de injectare
- Senzație de oboseală

Frecvente: acestea pot apărea în până la 1 din 10 doze de vaccin

- Simptome gastro-intestinale (cum ar fi greață, diaree, vărsături și dureri abdominale)
- Transpirație excesivă
- Febră
- Înrășire și umflare la locul de injectare
- Frisoane

Mai puțin frecvente: acestea pot apărea în până la 1 din 100 de doze de vaccin

- Scăderea poftei de mâncare
- Iritabilitate/nervozitate
- Somnolență
- Amorțeală
- Amețeală
- Leșin
- Tremurături
- Eruptii trecătoare pe piele
- Ulcerații la nivelul pielii
- Rigiditate musculo-scheletică
- Mâncărime la locul de injectare
- Durere la nivelul axilei

La copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani au fost observate și următoarele reacții adverse: vânătași, frisoane și transpirație crescută.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în urma administrării vaccinurilor H1N1 care conțin AS03. De asemenea, acestea pot să apară și în cazul administrării Adjupanrix. Dacă apare oricare dintre aceste reacții adverse, vă rugăm să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- Reacții alergice, care pot determina o scădere periculoasă a tensiunii arteriale. Dacă aceasta nu este tratată, poate duce la șoc. Medicii sunt avertizați de această posibilitate și au disponibil tratament medical de urgență, pentru utilizare în aceste cazuri.
- Convulsii
- Reacții generalizate pe piele, incluzând urticarie (erupții)

Reacțiile adverse enumerate mai jos au apărut în zilele sau săptămânile de după vaccinarea cu vaccinuri administrate în fiecare an pentru a preveni gripa. De asemenea, acestea pot să apară și în cazul administrării Adjupanrix. Dacă vă apare oricare dintre reacțiile adverse prezentate mai jos, vă rugăm să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

Foarte rare: pot afecta mai puțin de 1 din 10 000 de persoane

- Afecțiuni ale creierului și ale nervilor, cum sunt inflamația sistemului nervos central (encefalomielită), inflamația nervilor (nevrită) sau un tip de paralizie denumit „Sindrom Guillain-Barré”.
- Inflamație a vaselor de sânge (vasculită). Aceasta poate determina erupții trecătoare pe piele, dureri de articulații și probleme ale rinichilor.

Rare: pot afecta mai puțin de 1 din 1 000 de persoane

- Durere severă ascuțită sau pulsatilă de-a lungul unui sau mai multor nervi
- Scădere a numărului de trombocite din sânge. Aceasta poate duce la sângerări sau vânătăi

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Adjupanrix

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna 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.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Adjupanrix

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ca tulpină utilizată (NIBRG-14)
3,75 micrograme** per doză de 0,5 mL

* cultivat pe ouă
** exprimat în micrograme hemaglutinină

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

- **Adjuvant:**
Vaccinul conține un „adjuvant” AS03. Acest adjuvant conține scualen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbitat 80 (4,86 miligrame). Adjuvanții sunt utilizați pentru a îmbunătăți răspunsul organismului la vaccin.
- **Celelalte componente:**
Celelalte componente sunt: polisorbitat 80, octoxinol 10, tiomersal, clorură de sodiu (NaCl), hidrogenofosfat disodic dodecahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4), dihidrogenofosfat de potasiu (KH_2PO_4), clorură de potasiu (KCl), clorură de magneziu hexahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$), apă pentru preparate injectabile

Cum arată Adjupanrix și conținutul ambalajului

Suspensia este un lichid incolor, ușor opalescent.

Emulsia este un lichid lăptos omogen de culoare albicioasă până la gălbuie.

Înainte de administrarea vaccinului, cele două componente trebuie amestecate. Vaccinul amestecat este o emulsie sub forma unui lichid lăptos omogen de culoare albicioasă până la gălbuie.

Un ambalaj de Adjupanrix conține:

- o cutie conținând 10 flacoane a câte 2,5 mL suspensie (antigen)
- două cutii conținând 10 flacoane a câte 2,5 mL emulsie (adjuvant)

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest vaccin, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Lietuva
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services 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 Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Acest medicament a fost autorizat în “condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Adjupanrix constă din două recipiente:

Suspensie: un flacon multidoză care conține antigenul,

Emulsie: un 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 (pentru o perioadă de minim 15 minute); 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 nu se amestecă.
2. Vaccinul se amestecă prin extragerea întregului conținut al flaconului care conține adjuvantul cu ajutorul unei seringi cu capacitate de 5 mL și introducerea acestuia în flaconul care conține antigen. Se recomandă atașarea la seringă a unui ac de calibru 23-G. Totuși, în cazul în care nu este disponibil un ac de această dimensiune, se poate utiliza un ac de calibru 21-G. Flaconul care conține adjuvantul trebuie menținut întors invers pentru a ușura extragerea întregului conținut.
3. După adăugarea adjuvantului la antigen, amestecul trebuie bine agitat. Vaccinul amestecat este o emulsie sub forma unui lichid lăptos omogen de culoare albicioasă până la galbuie. În cazul apariției unei modificări de culoare, vaccinul nu se administrează.
4. Volumul flaconului de Adjupanrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 mL. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 3 „Cum se administrează Adjupanrix”).
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 nu se administrează.

6. Fiecare doză de 0,5 mL sau 0,25 mL sau 0,125 mL vaccin este aspirată într-o seringă cu gradație adecvată pentru injectare și administrată intramuscular. Se recomandă atașarea la seringă a unui ac de calibru de maxim 23-G.
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 (pentru o perioadă de minim 15 minute) înainte de fiecare extragere.

Vaccinul nu trebuie administrat intravascular.

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