

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

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

* cultivat pe ou

** hemaglutinină

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

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

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

Excipienți: vaccinul conține tiomersal 5 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.

Suspensia este opalescentă, translucidă până la aproape albă și poate sedimenta ușor.

Emulsia este un lichid albicios omogen.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Vaccinul gripal pandemic trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele recomandate iau în considerare datele disponibile din:

- Studii clinice în desfășurare la subiecți sănătoși la care s-a administrat o doză unică de Arepanrix (H1N1)

- Studii clinice efectuate la subiecți sănătoși (inclusiv subiecți vârstnici) la care s-au administrat două doze ale unei versiuni de Arepanrix care conține 3,75 µg HA derivată din tulpina A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

Și, de asemenea, din:

- Studii clinice în desfășurare la subiecți sănătoși la care s-a administrat o doză unică sau două doze dintr-un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v fabricat printr-un proces diferit
- Studii clinice efectuate la subiecți sănătoși la care s-au administrat două doze dintr-un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H5N1 fabricat printr-un proces diferit.

La anumite grupe de vârstă, datele obținute din studiile clinice cu un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H5N1 sau din H1N1v fabricat printr-un proces diferit 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 cuprinsă între 18 ani și 60 de ani:

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

Datele de imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea Arepanrix (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.

Vârstnici (>60 ani)

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

Datele de imunogenitate obținute în studii clinice după trei săptămâni de la administrarea unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, 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

Datele de imunogenitate obținute în studii clinice după trei săptămâni de la administrarea unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, sugerează că 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, la care s-a administrat un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, 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 Arepanrix schema de vaccinare trebuie să fie completată tot cu Arepanrix (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacții anafilactice (cu potențial letal) la oricare dintre componentele sau urmele reziduale ale acestui vaccin (proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă 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 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 Arepanrix.

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

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

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

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

La copiii cu vârsta sub 6 luni, nu există date disponibile cu privire la siguranță și imunogenitate obținute din studii clinice cu Arepanrix sau cu un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit. Sunt disponibile date limitate obținute dintr-un studiu clinic cu un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit efectuat la copii și adolescenți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, date foarte limitate dintr-un studiu clinic cu vaccinul cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit efectuat la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni și date limitate dintr-un studiu cu o versiune a unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H5N1, fabricat printr-un proces diferit, 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) dintr-un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, la un interval de 3 săptămâni între doze, indică o creștere a frecvenței reacțiilor adverse la nivelul locului de injecție 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 un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit la adulți cu vârsta de peste 60 ani și date foarte limitate 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 Arepanrix cu alte vaccinuri pandemice H1N1.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele obținute în urma administrării concomitente a unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, 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 vaccinul cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v. 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 vaccinului cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v.

Astfel, datele indică faptul că Arepanrix 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 dintr-un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, la adulți sănătoși cu vârsta peste 60 de ani, nu sugerează nicio interferență semnificativă în răspunsul imun la vaccinul cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v. Astfel, datele indică faptul că Arepanrix 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 Arepanrix 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 Arepanrix 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 Arepanrix nu indică toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Arepanrix 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 ($< 1/10000$)

Studii clinice au evaluat incidența reacțiilor adverse la aproximativ 4500 de subiecți cu vârsta de minim 18 ani, la care s-a administrat o versiune de Arepanrix conținând 3,75 micrograme HA derivată din tulpina A/Indonesia/5/2005 (H5N1).

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

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: limfadenopatie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: insomnie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Mai puțin frecvente: amețeli, parestezii

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, diaree

Mai puțin frecvente: dureri abdominale, vărsături, dispepsie, disconfort gastric

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: transpirație

Mai puțin frecvente: prurit, erupții cutanate tranzitorii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: dureri articulare, dureri musculare

Mai puțin frecvente: durere lombară, rigiditate musculo-scheletică, durere cervicală, spasme musculare, dureri ale extremităților

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: durere la nivelul locului de injectare, oboseală

Frecvente: roșeață la locul de injectare, edem la locul de injectare, febră, frisoane

Mai puțin frecvente: reacții la nivelul locului de injectare (de exemplu echimoză, indurație, prurit, căldură), astenie, durere toracică, stare generală de rău

Informații suplimentare referitoare la reactogenitate sunt disponibile din studii clinice la subiecți sănătoși din grupe de vârstă diferite, începând cu vârsta de 6 luni, cărora li s-a administrat un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit. Datele disponibile sunt următoarele:

Adulți

Într-un studiu clinic care a evaluat reactogenitatea primei doze de 0,5 ml de vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, administrat 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 ale unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit (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, artralgii, 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 ale unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit (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 din studiile cu vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H5N1, fabricat printr-un proces diferit.

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 recomandată la adult (și anume 0,25 ml) de vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1, fabricat printr-un proces diferit, 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
Artralgie	ND	15,4%
Mialgie	ND	16,9%
Oboseală	ND	27,7%
Simptome gastrointestinale	ND	13,8%
Cefalee	ND	21,5%

ND= nu este disponibil

În prezent, nu există nicio informație disponibilă cu privire la reactogenitatea după administrarea unei a doua doze reprezentând jumătate din doza recomandată la adult (și anume 0,25 ml) dintr-un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1, fabricat printr-un proces diferit 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 reprezentând doza recomandată la adult (și anume 0,5 ml) de vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1, fabricat printr-un proces diferit (cu un interval de 21 de zile între administrări), 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 reprezentând jumătate din doza recomandată la adult (și anume 0,25 ml) (cu un interval de 21 de zile între administrări) ale unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, 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%

Reactogenitatea a fost evaluată, de asemenea, la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, la care s-a administrat o primă doză de 0,5 ml fie de Arepanrix (H1N1) (N=167), fie de vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit (N=167). Frecvența reacțiilor adverse a fost similară în ambele grupuri.

- Supravegherea după punerea pe piață

Vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit

În plus față de reacțiile adverse raportate în studiile clinice, următoarele reacții au fost raportate în timpul experienței după punerea pe piață a unui vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit:

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 Barre.

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 primit o „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui regulat orice informație nouă privind acest medicament care ar putea fi disponibilă, iar acest RCP va fi actualizat ori de câte ori este necesar.

Un studiu clinic cu Arepanrix (H1N1) furnizează date limitate de siguranță și imunogenitate obținute în timpul a trei săptămâni după administrarea unei doze unice de 0,5 ml la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.

În prezent, studiile clinice cu un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, furnizează:

- Date limitate de siguranță și imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea unei doze unice la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani.
- Date limitate de siguranță și imunogenitate obținute după administrarea a două doze 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 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 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 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 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) la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni.

Studii clinice cu o versiune de Arepanrix conținând 3,75 μg HA derivată din tulpina A/Indonesia/05/2005 (H5N1) furnizează date suplimentare de siguranță și imunogenitate la adulți sănătoși, inclusiv vârstnici.

Răspunsul imun la Arepanrix (H1N1) la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani:

Într-un studiu clinic care a evaluat imunogenitatea la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, la care s-a administrat fie Arepanrix (H1N1) (N=167), fie un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit (N=167), 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)	
	Arepanrix (H1N1) N=164	Vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit N=164
Rata de seroprotecție ¹	100%	97,6%
Rata de seroconversie ²	97,6%	93,9%
Factorul de seroconversie ³	41,5	32,0

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.

Răspunsul imun la un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit:

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 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	Total	Subiecți	Total	Subiecți

	subiecți incluși N=60 [ÎÎ 95%]	seronegativi anterior vaccinării N=40 [ÎÎ 95%]	subiecți incluși N=59 [ÎÎ 95%]	seronegativi anterior vaccinării N=37 [ÎÎ 95%]	subiecți incluși N=120 [ÎÎ 95%]	seronegativi anterior vaccinării N=76 [ÎÎ 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; 99,5]	96,1% [88,9; 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 imunogenitatea la subiecți sănătoși (N=120) cu vârsta >60 ani (stratificați în categorii de la 61 la 70, 71 la 80 și > 80 de ani). Răspunsurile în anticorpi anti-HA la 21 de zile după administrarea primei doze, au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)					
	Între 61 și 70 de ani		Între 71 și 80 de ani		>80 de ani	
	Total subiecți incluși N=75 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=43 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=40 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=23 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=5 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=3 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	88,0% [78,4; 94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Rata de seroconversie ²	80,0% [69,2; 88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Factorul de seroconversie ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

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

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

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

Copii 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 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 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 copiii 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 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 [Î 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [Î 95%]	Total subiecți incluși [Î 95%]		Total subiecți incluși [Î 95%]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Rata de seroprotecție ¹	100% [80,5; 100]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Rata de seroconversie ²	94,1% [71,3; 99,9]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Factorul de seroconversie ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

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

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

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

⁴toți subiecții seronegativi anterior vaccinării

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

Analiza efectuată la un subgrup de 36 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni a arătat că 80,6% au prezentat o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor serici neutralizanți, la 21 de zile după administrarea primei doze (66,7% la 12 subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni, 91,7% la 12 subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni și 83,3% la 12 subiecți cu vârsta cuprinsă între 24 și 35 de luni).

Răspunsul imun la o versiune de Arepanrix conținând 3,75 μ g HA derivată din tulpina A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Trei studii clinice au evaluat imunogenitatea unei versiuni de Arepanrix conținând 3,75 μ g HA derivată din tulpina A/Indonesia/05/2005 (H5N1) la subiecți cu vârsta de minim 18 ani, conform unei scheme de vaccinare la ziua 0 și ziua 21.

Într-un studiu de consistență, răspunsurile în anticorpi anti-hemaglutinină (anti-HA) la 21 zile și la șase luni după administrarea celei de a doua doze, au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/5/2005			
	18 – 60 ani		> 60 ani	
	Ziua 42 N=1488	Ziua 180 N=353	Ziua 42 N=479	Ziua 180 N=104
Rata de seroprotecție ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Rata de seroconversie ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Factorul de seroconversie ³	51,4	7,4	17,2	7,8

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

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

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

La 21 de zile după administrarea celei de a doua doze, s-a observat o creștere de 4 ori a anticorpilor serici neutralizanți împotriva tulpinii A/Indonesia/5/2005 la 94,4% dintre subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la 80,4% dintre subiecții cu vârsta peste 60 de ani.

În alt studiu clinic, răspunsurile în anticorpi anti-hemaglutinină (anti-HA) la subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Indonesia/5/2005		
	Ziua 21 N=145	Ziua 42 N=145	Ziua 180 N=141
Rata de seroprotecție ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Rata de seroconversie ²	42,1%	97,2%	54,6%
Factorul de seroconversie ³	4,5	92,9	5,6

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.

S-a obținut o creștere de 4 ori a titrului de anticorpi serici neutralizanți împotriva tulpinii A/Indonesia/5/2005 la 76,6% dintre subiecți în ziua 21, 97,9% dintre subiecți în ziua 42 și la 91,5% dintre subiecți în ziua 180.

Răspunsul imun încrucișat determinat de o versiune a Arepanrix conținând 3,75 μ g HA derivată din tulpina A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Într-un studiu de consistență, la ziua 42 s-a observat o creștere de 4 ori a anticorpilor serici neutralizanți împotriva tulpinii A/Vietnam/1194/2004 la 65,5% dintre subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la 24,1% dintre subiecții cu vârsta peste 60 de ani.

În alt studiu clinic, în urma administrării unei versiuni de Arepanrix conținând 3,75 μ g HA derivată din tulpina A/Indonesia/05/2005 (H5N1), răspunsurile în anticorpi anti-HA la A/Vietnam/1194/2004, au fost precum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la A/Vietnam/1194/2004		
	Ziua 21 N=145	Ziua 42 N=145	Ziua 180 N=141
Rata de seroprotecție ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Rata de seroconversie ²	13,1%	62,1%	9,2%
Factorul de seroconversie ³	1,9	7,6	1,7

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 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.

S-a obținut o creștere de 4 ori a anticorpilor serici neutralizanți împotriva tulpinii A/Vietnam/1194/2004 la 44,7% dintre subiecți în ziua 21, 53,2% dintre subiecți în ziua 42 și la 38,3% dintre subiecți în ziua 180.

Informații obținute din studiile non-clinice:

Capacitatea de a induce protecție împotriva tulpinilor omologe și heterologe a fost evaluată în studii non-clinice cu tulpina A/Indonesia/05/05 (H5N1), utilizând modele de expunere la nevăstuici.

- Expunere la o tulpină pandemică omologă H5N1 (A/Indonesia/5/05)

În acest experiment de evaluare a protecției, nevăstuicile (șase nevăstuici/grup) au fost imunizate intramuscular cu vaccinul evaluat conținând trei doze diferite de antigen H5N1 (7,5; 3,8 și 1,9 μ g de antigen HA) adjuvat cu doza standard sau cu jumătate din doza standard de AS03. Grupurile de control au inclus nevăstuici imunizate numai cu adjuvant sau cu vaccin fără adjuvant (7,5 micrograme HA). Nevăstuicile imunizate cu vaccinul gripal H5N1 fără adjuvant nu au fost protejate împotriva decesului și au prezentat încărcături virale pulmonare similare și grad similar de difuziune virală în tractul respirator superior ca cele observate la nevăstuicile imunizate doar cu adjuvant. În schimb, combinația diverselor doze de antigen H5N1 cu adjuvant AS03 a fost capabilă să protejeze de mortalitate și să reducă încărcăturile virale pulmonare și difuziunea virală după expunerea intra-traheală la un virus omolog H5N1 de tip sălbatic. Testele serologice au indicat că la animalele protejate există o corelație directă între HI indusă de vaccinuri și titrurile de anticorpi neutralizanți, comparativ cu cele de control cu antigen și adjuvant.

- Expunere la o tulpină pandemică heterologă H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

În acest experiment de evaluare a protecției, nevăstuicile (șase nevăstuici/grup) au fost imunizate intramuscular cu vaccinul evaluat conținând patru doze diferite de antigen H5N1 (3,75; 1,5; 0,6 și 0,24 μ g de antigen HA) cu jumătate din doza de adjuvant AS03. În plus, un grup de șase nevăstuici a fost imunizat cu vaccinul evaluat conținând 3,75 μ g H5N1 + doza întreagă de AS03 și un grup de control a inclus nevăstuici imunizate cu vaccinul fără adjuvant (3,75 micrograme HA). Rezultatele acestui studiu de expunere heterologă indică o protecție de 80,7%-100% în cazul tuturor vaccinurilor evaluate cu adjuvant în compoziție comparativ cu o protecție de 43% în cazul vaccinului fără adjuvant în compoziție, demonstrând beneficiul adjuvantului AS03.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute cu o versiune de Arepanrix conținând 3,75 μg HA derivată din A/Indonesia/05/2005 (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:

Tiomersal
Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic (Na₂HPO₄)
Dihidrogenofosfat de potasiu (KH₂PO₄)
Clorură de potasiu (KCl)
Apă pentru preparate injectabile

Flaconul cu emulsie:

Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic (Na₂HPO₄)
Dihidrogenofosfat de potasiu (KH₂PO₄)
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

12 luni.

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

Arepanrix 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. În flaconul cu suspensie pot fi observate sedimente de culoare albicioasă; aceste sedimente fac parte din aspectul normal al suspensiei. Emulsia are un aspect albicios.
2. Fiecare flacon trebuie agitat și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine (altele decât sedimentele de culoare albă descrise mai sus) 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.
3. Vaccinul se amestecă prin extragerea întregului conținut al flaconului care conține adjuvantul cu ajutorul unei seringi și introducerea acestuia în flaconul care conține antigen.
4. 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.
5. Volumul flaconului de Arepanrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 ml. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 4.2).
6. 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.
7. Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml (doză întreagă) sau 0,25 ml (jumătate de doză) este extrasă într-o seringă pentru injecție și administrată intramuscular.
8. 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/1/10/624/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23/03/2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

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

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

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

IB Biomedical Corporation of Quebec sub numele de
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Canada G1P 4R8

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

Arepanrix 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 Arepanrix ia în considerare tulpina pandemică declarată oficial.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**
- Solicitantul/DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre măsurile necesare pentru facilitarea identificării și trasabilității vaccinului pandemic A/H1N1 administrat la fiecare pacient, pentru a reduce la minim erorile de medicație și pentru a ajuta pacienții și profesioniștii din domeniul medical să raporteze reacțiile adverse. DAPP trebuie să facă verificări cu privire la posibilitatea confundării ambalajelor cu alte vaccinuri pandemice furnizate în UE.
- Solicitantul/DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre mecanismele prin care să se permită pacienților și profesioniștilor din domeniul medical accesul continuu la informațiile actualizate referitoare la Arepanrix.
- Solicitantul/DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre asupra prevederilor legate de comunicarea către profesioniștii din domeniul medical, care trebuie să conțină următoarele:
 - Modul corect de preparare al vaccinului înainte de administrare.
 - Evenimentele adverse trebuie grupate pentru raportare, adică reacții adverse letale și care pot pune viața în pericol, reacții adverse severe neașteptate, evenimente adverse de interes special (EAIS).

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

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

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 3.05 (din septembrie 2009) din Modulul 1.8.1 din Cererea de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte ca produsul să fie pus pe piață și atât timp cât produsul pus pe piață rămâne în uz.

Depunerea de RPAS-uri în timpul pandemiei de gripă:

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

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență prezentate în detaliu în Planul de farmacovigilență, așa cum s-a stabilit în versiunea 4 (din ianuarie 2010) din Planul de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2 din Cererea de autorizare de punere pe piață precum și în orice actualizare ulterioară a acestui PMR, agreeată de CHMP.

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

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

Domeniu	Descriere	Data finalizării
Calitate	Solicitantul/DAPP se angajează să nu elibereze loturi fabricate folosind procesul de formulare/umplere nou dezvoltat, până la depunerea și aprobarea datelor de validare relevante (RR#7 Î5)	31 ianuarie 2010
Calitate	Solicitantul/DAPP se angajează să stabilească o scădere maximă de 20% a conținutului de HA pentru substanța activă	26 februarie 2010

	și să revizuiască datele atunci când vor fi disponibile datele pentru H1N1 (provenite din Î1 RR#13)	
Clinic	<p>Solicitantul/DAPP se angajează să furnizeze rapoarte prescurtate pentru următoarele studii realizate la copii:</p> <p>Studiul Q-Pan H1N1-003 (vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani, stabilirea dozei)</p> <ul style="list-style-type: none"> - raport prescurtat pentru datele obținute după doza 1 Seria 1 (date imunologice, reacții adverse așteptate și neașteptate, reacții adverse grave) - raport prescurtat pentru datele obținute după doza 2 Seria 1 și 2 (date imunologice, reacții adverse așteptate și neașteptate, reacții adverse grave) 	<p>5 martie 2010</p> <p>4 iunie 2010</p>
Clinic	<p>Solicitantul/DAPP se angajează să furnizeze rapoarte prescurtate pentru următoarele studii realizate la adulți:</p> <p>Studiul Q-Pan H1N1-001 raport prescurtat pentru datele obținute după doza 1 și după doza 2 (≥ 18 ani, stabilirea dozei, vaccin cu adjuvant comparativ cu vaccinul obișnuit)</p>	30 aprilie 2010
Clinic	<p>Solicitantul/DAPP se angajează să furnizeze rapoarte prescurtate pentru următoarele studii realizate la adulți:</p> <p>Studiul Q-Pan H1N1-019 (18-60 ani, efectul vaccinului gripal trivalent și administrare concomitentă)</p> <ul style="list-style-type: none"> - raport prescurtat pentru datele obținute după doza 3 (date imunologice & reacții adverse așteptate și neașteptate, reacții adverse grave) 	4 iunie 2010
Clinic	<p>Solicitantul/DAPP se angajează să furnizeze rapoarte prescurtate pentru următoarele studii realizate la copii:</p> <p>Studiul Q-Pan H1N1-031 (9-17 ani, siguranță/imunogenitate)</p> <ul style="list-style-type: none"> - raport prescurtat pentru datele obținute după doza 1 & după doza 2 (date imunologice & reacții adverse așteptate și neașteptate, reacții adverse grave) 	4 iunie 2010
Clinic	Solicitantul/DAPP se angajează să furnizeze rapoarte prescurtate pentru	

	<p>următoarele studii realizate la copii: Studiul Q-Pan H1N1-032 (2-5 luni, siguranță/imunogenitate) - raport prescurtat pentru datele obținute după doza 1 & după doza 2 (date imunologice & reacții adverse așteptate și neașteptate, reacții adverse grave</p>	<p>8 iulie 2010 (în funcție de înrolarea subiecților și disponibilitatea datelor)</p>
Farmacovigilență	<p>Solicitantul/DAPP va realiza un studiu prospectiv și un studiu retrospectiv de siguranță tip cohortă cu Arepanrix, efectuat la cel puțin 9000 de pacienți, în conformitate cu protocoalele depuse cu Planul de management al riscului. Rezultatele intermediare și finale vor fi depuse la o săptămână de la finalizare.</p>	<p>Timpi descriși în PMR</p> <p><i>Cohortă prospectivă:</i> inițiat 23 octombrie 2009; primul obiectiv primar – disponibil în februarie 2010</p> <p><i>Cohortă retrospectivă:</i> va fi inițiată în februarie 2010; analize preliminare în aprilie</p>
Farmacovigilență	<p>Solicitantul/DAPP se angajează să furnizeze rezultatele unui studiu realizat cu Arepanrix în care sunt incluse gravide.</p>	<p>Rezultatele, inclusiv analizele preliminare, trebuie să fie furnizate în RPAS (simplificat)</p>
Farmacovigilență	<p>Solicitantul/DAPP se angajează să realizeze un studiu de eficacitate cu Arepanrix care este în desfășurare și să depună rezultatele la o săptămână de la finalizare.</p>	<p>Rezultate depuse la o săptămână de la finalizare.</p> <p>Studiu inițiat în octombrie 2009; raport final prevăzut în aprilie 2010</p>
Farmacovigilență	<p>Solicitantul/DAPP se angajează să realizeze un studiu post-autorizare la subiecți imunocompromiși (adulți cu HIV) fiind condus de către PCIRN (Public Health Agency of Canada - Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network – Agenția de sănătate publică din Canada – Institutul canadian de cercetare în sănătate Rețeaua de cercetare pentru gripă) și să furnizeze rezultatele finale</p>	<p>Situația actualizată și rezultatele disponibile, inclusiv toate analizele preliminare, , trebuie să fie furnizate în RPAS (simplificat)</p>
Farmacovigilență	<p>Solicitantul/DAPP se angajează să cerceteze cu promptitudine orice probleme care ar putea afecta raportul beneficiu-risc al vaccinului.</p> <p>DAPP va furniza un sumar ar tuturor bazelor de date importante gata pentru a fi folosite în scopul cercetării cu promptitudine a problemele care ar putea afecta raportul beneficiu-risc al vaccinului. Trebuie să fie raportate detalii referitoare la bazele de date (de exemplu sursa datelor, caracteristicile datelor, analize posibile).</p>	<p>Caracteristicile și validitatea acestor surse va fi agreată cu EMEA într-o lună de la obținerea Deciziei Comisiei acordată pentru Autorizația de punere pe piață, în scopul conducerii de studii suplimentare pentru evaluarea raportului beneficiu-risc.</p>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu r este autorizat

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

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

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

Adjuvant AS03 compus din squalen, DL- α -tocoferol și polisorbate 80.

* hemaglutinină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Tiomersal
Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)
Dihidrogenofosfat de potasiu (KH_2PO_4)
Clorură de potasiu (KCl)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă

50 flacoane: suspensie (antigen)

50 flacoane: emulsie (adjuvant)

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

Suspensia și emulsia trebuie amestecate înainte de administrare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

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

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

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/624/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU 50 DE FLACOANE CU SUSPENSIE (ANTIGEN)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Virus gripal fragmentat, inactivat, care conține antigen* echivalent cu
3,75 micrograme hemaglutinină/doză
*Antigen: tulpină similară virusului A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Tiomersal, clorură de sodiu, hidrogenofosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de potasiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie cu antigen pentru injectare
50 flacoane: suspensie
2,5 ml per flacon.
După amestecare cu emulsia adjuvant: **10 doze** a 0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

Suspensie pentru amestecare exclusiv cu emulsia adjuvant, înainte de administrare

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GSK Biologicals, Rixensart – Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/624/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNILE DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU 25 DE FLACOANE CU EMULSIE (ADJUVANT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emulsie pentru emulsie injectabilă pentru Arepanrix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Clorură de sodiu, hidrogenofosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de potasiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/624/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

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 Arepanrix
Vaccin gripal pandemic
Tulpină similară virusului A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A)
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu emulsia adjuvant, înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

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

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU EMULSIE

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

Emulsie adjuvant pentru Arepanrix
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu suspensia cu antigen înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

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

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

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

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

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

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

În acest prospect găsiți:

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

1. Ce este Arepanrix și pentru ce se utilizează

Arepanrix este un vaccin pentru prevenirea gripei pandemice.

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

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

Similar tuturor vaccinurilor, este posibil ca Arepanrix să nu protejeze în întregime toate persoanele care sunt vaccinate.

2. Înainte de a vi se administra Arepanrix

Nu trebuie să vi se administreze Arepanrix:

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

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

Aveți grijă deosebită când utilizați Arepanrix:

- dacă ați avut orice reacție alergică, alta decât o reacție alergică instalată brusc, care poate pune viața în pericol, la oricare dintre componentele vaccinului, la tiomersal, la ouă și la proteinele de pui, ovalbumină, formaldehidă sau la deoxicolat de sodiu (vezi pct. 6 Informații suplimentare).
- dacă aveți o infecție severă însoțită de febră mare (peste 38°C). În acest caz, vaccinarea va fi amânată până când vă simțiți mai bine. O infecție minoră, ca de exemplu o răceală, nu ar trebui să constituie o problemă, dar medicul dumneavoastră sau asistenta medicală (asistentul medical) vă vor spune dacă ați putea fi vaccinat cu Arepanrix.
- dacă aveți un răspuns imunitar slab (de exemplu ca urmare a terapiei imunosupresoare, și anume tratamente cu corticosteroizi sau chemoterapie pentru cancer).
- 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 Arepanrix, rezultatele acestor teste ar putea să nu fie corecte. Spuneți medicului care v-a recomandat efectuarea acestor teste că vi s-a administrat recent Arepanrix.

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

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

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

Utilizarea altor medicamente

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

Arepanrix poate fi administrat în același timp cu vaccinurile gripale sezoniere care nu conțin un adjuvant în compoziție.

La persoanele cărora li s-a administrat un vaccin gripal sezonier care nu conține un adjuvant în compoziție, se poate administra Arepanrix după un interval de cel puțin trei săptămâni.

Nu există informații cu privire la administrarea Arepanrix cu alte vaccinuri și nu există nicio informație cu privire la administrarea vaccinului cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, cu orice alte vaccinuri decât vaccinul gripal sezonier fără adjuvant în compoziție. Totuși, dacă acest lucru nu poate fi evitat, vaccinurile trebuie injectate în membre diferite. În aceste cazuri, trebuie să fiți avertizat că reacțiile adverse pot fi mai intense.

Sarcina și alăptarea

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

Vaccinul poate fi utilizat pe perioada alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Informații importante privind unele componente ale Arepanrix

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

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

3. Cum se administrează Arepanrix

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

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

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

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

Datele clinice cu un vaccin cu adjuvant AS03 care conține HA derivată din H1N1v, fabricat printr-un proces diferit, sugerează că o singură doză poate fi suficientă.

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

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 9 ani

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

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

Copii cu vârsta sub 6 luni

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

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

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

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

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

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

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut la Arepanrix (H5N1) în timpul studiilor clinice efectuate la adulți, incluzând vârstnici. În aceste studii clinice, majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare ca intensitate și de scurtă durată. Reacțiile adverse sunt, în general, similare celor asociate vaccinurilor gripale sezoniere.

De asemenea, aceste reacții adverse au fost observate cu frecvențe similare și în studiile clinice efectuate cu un vaccin similar (H1N1) la adulți, incluzând vârstnici și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu excepția înroșirii la locul de injectare (mai puțin frecventă la adulți și frecventă la vârstnici) și a febrei (mai puțin frecventă la adulți și vârstnici). Simptomele gastro-intestinale și frisoanele au avut o frecvență mai mare la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani. La copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani la care s-a administrat o primă jumătate de doză din doza recomandată la adult dintr-un vaccin similar (H1N1), reacțiile adverse au fost similare comparativ cu reacțiile adverse raportate la adulți, cu excepția frisoanelor, transpirației și a simptomelor gastro-intestinale, care au fost raportate cu o frecvență mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani. În plus, la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani, somnolența, iritabilitatea și pierderea apetitului alimentar au fost raportate foarte frecvent.

Foarte frecvente

- Durere la locul injectării
- Durere de cap
- Oboseală
- Dureri musculare sau articulare

Frecvente

- Înroșire și umflare la locul injectării
- Febră
- Transpirații
- Frison
- Diaree, stare de rău

Mai puțin frecvente

- Reacții la locul injectării, de exemplu vânătăi, noduli tari, mâncărime, căldură
- Umflare a ganglionilor de la nivelul axilei
- Amețeli
- Stare generală de rău
- Slăbiciune neobișnuită
- Stare de rău, dureri de stomac, arsuri la nivelul stomacului
- Insomnie
- Furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Dificultăți în respirație
- Durere în piept
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- Durere la nivelul spatelui sau gâtului, rigiditate musculară, spasme musculare, durere la nivelul extremităților (de exemplu la nivelul picioarelor sau mâinilor)

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

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

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

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut în timpul experienței după punerea pe piață a unui vaccin similar (H1N1). Aceste reacții adverse pot să apară și în cazul administrării Arepanrix.

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

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

Rare

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

Foarte rare

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

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

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

5. Cum se păstrează Arepanrix

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Înainte de amestecarea vaccinului:

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

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

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

A nu se congela.

După amestecarea vaccinului:

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

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

6. Informații suplimentare

Ce conține Arepanrix

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

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

* cultivat în ouă

** exprimat în micrograme hemaglutinină

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

- **Adjuvant:**
Acest vaccin conține un „adjuvant” AS03 pentru a stimula un răspuns imunitar mai bun. Acest adjuvant conține scuolen (10,69 miligrame), DL- α -tocoferol (11,86 miligrame) și polisorbitat 80 (4,86 miligrame).
- **Celelalte componente:**
Celelalte componente sunt: tiomersal, clorură de sodiu, hidrogenofosfat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de potasiu, apă pentru preparate injectabile

Cum arată Arepanrix și conținutul ambalajului

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.

Suspensia este opalescentă, translucidă până la aproape albă și poate sedimenta ușor.

Emulsia este un lichid albicios, omogen.

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

Un ambalaj de Arepanrix conține:

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

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

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

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

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@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 Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija**Malta**

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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

Lietuva

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

Acest prospect a fost aprobat în

Arepanrix a primit o „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament.

Agencia Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui regulat orice informație nouă despre medicament, iar acest prospect va fi actualizat ori de câte ori este necesar.

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

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Arepanrix constă din două recipiente:

Suspensie: flacon multidoză care conține antigenul,

Emulsie: flacon multidoză care conține adjuvantul.

Înainte de administrare, cele două componente trebuie amestecate.

Instrucțiuni pentru amestecarea și administrarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea celor două componente, emulsia (adjuvantul) și suspensia (antigenul) trebuie aduse la temperatura camerei. În flaconul cu suspensie pot fi observate sedimente de culoare albicioasă; aceste sedimente fac parte din aspectul normal al suspensiei. Emulsia are un aspect albicios.
2. Fiecare flacon trebuie agitat și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine (altele decât sedimentele de culoare albă descrise mai sus) 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.
3. Vaccinul se amestecă prin extragerea întregului conținut al flaconului care conține adjuvantul cu ajutorul unei seringi și introducerea acestuia în flaconul care conține antigen.
4. 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.
5. Volumul flaconului de Arepanrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 ml. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 3 „Cum se administrează Arepanrix”).
6. 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.
7. 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.
8. După amestecare, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 24 de ore. Vaccinul amestecat poate fi păstrat fie la frigider (2°C - 8°C), fie la temperatura camerei, care nu trebuie să depășească 25°C. Dacă vaccinul amestecat este păstrat la frigider, trebuie adus la temperatura camerei înainte de fiecare extragere.

Vaccinul nu trebuie administrat intravascular.

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat