

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pandemrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Vaccin gripal v(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:

A/California/07/2009 (H1N1) – tulpina derivată utilizată: NYMC X-179A 3,75 micrograme**

* cultivat pe ou

** hemaglutinină

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.

Excipient cu efect cunoscut

Vaccinul conține tiomersal 5 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.

Suspensia este un lichid incolor, ușor opalescent.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia gripei determinate de virusul de tip A v(H1N1) 2009. Pandemrix trebuie utilizat doar dacă nu sunt disponibile vaccinurile gripale trivalente/tetravalente sezoniere recomandate anual și dacă imunizarea împotriva v(H1N1) este considerată necesară (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pandemrix trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele recomandate iau în considerare datele de siguranță și imunogenitate din studii clinice la subiecți sănătoși.

Vezi punctele 4.4, 4.8 și 5.1 pentru detalii.

Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 6 luni.

Adulți cu vârsta peste 18 ani:

O doză de 0,5 ml la o dată stabilită.

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

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

Vezi pct. 5.1 pentru informații privind răspunsul imun la una sau două doze de Pandemrix v(H1N1), incluzând valorile concentrațiilor de anticorpi după 6 și 12 luni.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Dozele pot fi în acord cu recomandările pentru adulți.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 9 ani

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

S-a observat 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

Nu sunt disponibile date.

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

Mod de administrare

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

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, sulfat de gentamicină și deoxicolat de sodiu).

Imunizarea trebuie amânată la pacienții cu afecțiuni severe febrile sau cu infecții acute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este de așteptat ca vaccinul să protejeze doar împotriva gripei determinate de tulpini similare virusului A/California/07/2009 v(H1N1).

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 punctul 6.1, la tiomersal sau la urmele reziduale conținute de vaccin (proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, sulfat de gentamicină și deoxicolat de sodiu).

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

Este contraindicată administrarea intravasculară a Pandemrix.

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

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).

Nu există date cu privire la siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină înlocuirea reciprocă a Pandemrix cu alte vaccinuri v(H1N1).

Studiile epidemiologice realizate cu Pandemrix 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.

Legătura între Pandemrix și narcolepsie este încă sub investigație.

Pandemrix trebuie utilizat doar dacă nu sunt disponibile vaccinurile gripale trivalente/tetravalente sezoniere recomandate anual și dacă imunizarea împotriva v(H1N1) este considerată necesară (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

La copii cu vârsta sub 6 luni, nu există date disponibile cu privire la siguranță și imunogenitate obținute din studii clinice cu Pandemrix v(H1N1). Vaccinarea nu este recomandată la această grupă de vârstă.

La copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni (N=51), cărora li s-au administrat două doze a câte 0,25 ml (jumătate din doza recomandată la adult), la un interval de 3 săptămâni între doze, s-a observat o creștere a frecvenței reacțiilor adverse la nivelul locului de injectare și a simptomelor generale după administrarea celei de-a doua doze (vezi pct. 4.8). În mod special, după administrarea celei de-a doua doze, a crescut considerabil frecvența de apariție a febrei (temperatura măsurată axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Ca urmare, la copiii mici (de exemplu, copii cu vârsta de până la 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 doză de Pandemrix.

Sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți, ca un răspuns psihogenic la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de câteva simptome neurologice, ca de exemplu tulburarea temporară a vederii, paraestezie și mișcări tonico-clonice ale membrilor în timpul recuperării. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Răspunsul imun la Fluarix a fost satisfăcător.

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

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

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

Într-un studiu clinic în care un vaccin gripal sezonier fără adjuvant în compoziție (Fluarix, descris mai sus) a fost administrat după a doua doză de Pandemrix (au fost administrate două doze la interval de 21 de zile), s-a observat un răspuns imun mai mic la Fluarix comparativ cu subiecții cărora nu li se administrase anterior Pandemrix. Nu se cunoaște dacă efectele observate pot apărea și în cazul administrării vaccinului gripal sezonier fără adjuvant în compoziție după administrarea unei singure doze de Pandemrix sau în cazul în care au trecut intervale mai mari de timp între doze după administrarea Pandemrix. Este de preferat ca vaccinurile gripale sezoniere fără adjuvant în compoziție să fie administrate înaintea sau în același timp cu prima doză de Pandemrix.

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pandemrix a fost administrat la femei aflate în fiecare trimestru de sarcină. În prezent există informații limitate cu privire la efectele vaccinării obținute în urma administrării estimate la mai mult de 200000 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 la animale cu Pandemrix 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.

Alăptarea

Pandemrix 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 sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice au evaluat incidența reacțiilor adverse la mai mult de 1000 de subiecți cu vârsta de 18 ani și peste, la care s-a administrat Pandemrix (H1N1).

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după vaccinare au fost durere la locul de injectare (87,8%), oboseală (32,9%), cefalee (28,1%), artralгии (17,9%), mialгии (30,0%), frisoane (19,4%), edem la locul de injectare (11,5%) și transpirație (11,3%).

La subiecții cu vârsta > 60 de ani reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după vaccinare au fost durere la locul de injectare (59,0%), mialгии (20,6%), oboseală (17,9%), cefalee (17,6%) și artralгии (14,3%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

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

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

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

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Studii clinice		
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Limfadenopatie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Parestezii, amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Simptome gastro-intestinale (cum sunt diaree, vărsături, dureri abdominale, greață)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Hipersudorație
	Mai puțin frecvente	Prurit, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralгии, mialгии
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem și durere la locul de injectare, oboseală, frisoane
	Frecvente	Eritem cutanat și prurit la locul de injectare, febră
	Mai puțin frecvente	Indurație și senzație de căldură la locul de injectare, simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău

Experiența după punerea pe piață cu Pandemrix v(H1N1)		
Tulburări ale sistemului imunitar		Anafilaxie, reacții alergice
Tulburări ale sistemului nervos		Convulsii febrile
	Foarte rare ¹	Narcolepsie, însoțită sau nu de cataplexie (vezi pct. 4.4)
		Somnolență ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Angioedem, reacții cutanate generalizate, urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la locul de injectare (de exemplu inflamație, indurație, echimoză)
Experiența de după punerea pe piață după administrarea de vaccinuri gripale sezoniere trivalente		
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Trombocitopenie tranzitorie
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Nevralgii
	Foarte rare	Afecțiuni neurologice, de tip encefalomielită, nevrită și sindrom Guillain Barré
Tulburări vasculare	Foarte rare	Vasculită cu afectare renală tranzitorie

¹Frecvență bazată pe riscul estimat atribuit din studiile epidemiologice realizate în câteva țări europene (vezi pct. 4.4)

²Raportată la pacienți cu narcolepsie și ca un eveniment temporar apărut în urma vaccinării

În studiile clinice care au evaluat reactogenitatea la adulți cu vârsta de 18 și peste, la care s-au administrat două doze de 0,5 ml de Pandemrix v(H1N1), s-au observat frecvențe mai mari de apariție a simptomelor generale cele mai întâlnite (de exemplu oboseală, cefalee, artralgii, mialgii, frisoane, transpirație și febră) după administrarea celei de a doua doze, comparativ cu cele observate după administrarea primei doze.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

În studiile clinice care au evaluat reactogenitatea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, la care s-au administrat fie două doze de 0,5 ml (doza recomandată la adult), fie două doze de 0,25 ml (jumătate din doza recomandată la adult) de Pandemrix v(H1N1) (cu un interval de 21 de zile între administrări), frecvența per-doză a următoarelor reacții adverse a fost cea prezentată în tabelul de mai jos:

Reacții adverse	10-17 ani			
	Jumătate din doza recomandată la adult		Doza recomandată la adult	
	După doza 1 N=118	După doza 2 N=117	După doza 1 N=98	După doza 2 N=93
Durere	73,7%	68,4%	92,9%	96,8%
Eritem cutanat	22,9%	31,6%	21,4%	28,0%
Edem	30,5%	25,6%	41,8%	53,8%
Frisoane	20,3%	16,2%	14,3%	26,9%
Transpirație	7,6%	6,8%	5,1%	7,5%
Febră >38°C	1,7%	5,1%	3,1%	9,7%
Febră >39°C	1,7%	1,7%	0,0%	1,1%
Artralgii	9,3%	15,4%	26,5%	34,4%
Mialgii	22,0%	23,1%	34,7%	47,3%
Oboseală	28,0%	27,4%	40,8%	51,6%

Simptome gastro-intestinale	11,0%	12,0%	6,1%	6,5%
Cefalee	35,6%	35,0%	41,8%	53,8%

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani

În studiile clinice care au evaluat reactogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 3 până la 5 ani și 6 până la 9 ani, la care s-au administrat fie două doze de 0,25 ml (jumătate din doza recomandată la adult), fie două doze de 0,5 ml (doza recomandată la adult) de Pandemrix v(H1N1) (cu un interval de 21 de zile între administrări), frecvența per-doză a următoarelor reacții adverse a fost cea prezentată în tabelul de mai jos:

Reacții adverse	3-5 ani				6-9 ani			
	Jumătate din doza recomandată la adult		Doza recomandată la adult		Jumătate din doza recomandată la adult		Doza recomandată la adult	
	După doza 1 N=60	După doza 2 N=56	După doza 1 N=53	După doza 2 N=52	După doza 1 N=65	După doza 2 N=63	După doza 1 N=57	După doza 2 N=57
Durere	60,0%	55,4%	75,5%	84,6%	63,1%	65,1%	94,7%	96,5%
Eritem cutanat	26,7%	41,1%	28,3%	34,6%	23,1%	33,3%	24,6%	33,3%
Edem	21,7%	28,6%	34,0%	30,8%	23,1%	25,4%	28,1%	45,6%
Frisoane	13,3%	7,1%	3,8%	9,6%	10,8%	6,3%	7,0%	22,8%
Transpirație	10,0%	5,4%	1,9%	7,7%	6,2%	7,9%	1,8%	7,0%
Febră >38°C	10,0%	14,3%	5,7%	32,6%	4,6%	6,4%	1,8%	12,3%
Febră >39°C	1,7%	5,4%	0,0%	3,8%	0,0%	3,2%	0,0%	1,8%
Diaree	5,0%	5,4%	1,9%	5,8%	ND	ND	ND	ND
Somnolență	23,3%	17,9%	15,1%	28,8%	ND	ND	ND	ND
Iritabilitate	20,0%	26,8%	18,9%	26,9%	ND	ND	ND	ND
Pierdere a apetitului alimentar	20,0%	17,9%	15,1%	32,7%	ND	ND	ND	ND
Artralгии	ND	ND	ND	ND	15,4%	14,3%	14,0%	22,8%
Mialгии	ND	ND	ND	ND	16,9%	17,5%	22,8%	28,1%
Oboseală	ND	ND	ND	ND	27,7%	20,6%	35,1%	49,1%
Simptome gastro-intestinale	ND	ND	ND	ND	13,8%	7,9%	15,8%	14,0%
Cefalee	ND	ND	ND	ND	21,5%	20,6%	42,1%	45,6%

ND= nu este disponibil

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 fie două doze de 0,25 ml (jumătate din doza recomandată la adult), fie două doze de 0,5 ml (doza recomandată la adult) de Pandemrix v(H1N1) (cu un interval de 21 de zile între administrări), după administrarea celei de a doua doze s-a observat o creștere a incidenței reacțiilor adverse la nivelul locului de injectare și a simptomelor generale, comparativ cu cea observată după prima doză, în special a frecvenței febrei măsurată la nivel axilar (>38°C). Frecvența per-doză a următoarelor reacții adverse a fost cea prezentată în tabelul de mai jos:

Reacții adverse	Jumătate din doza recomandată la adult		Doza recomandată la adult	
	După doza 1 N=104	După doza 2 N=104	După doza 1 N=53	După doza 2 N=52
Durere	35,6%	41,3%	58,5%	51,9%
Eritem cutanat	18,3%	32,7%	32,1%	44,2%
Edem	11,5%	28,8%	20,8%	32,7%
Febră (>38°C) măsurată axilar	6,8%	41,4%	7,6%	46,1%

Febră (>39°C) măsurată axilar	1,0%	2,9%	1,9%	17,3%
Somnolență	16,3%	33,7%	20,8%	42,3%
Iritabilitate	26,9%	43,3%	22,6%	51,9%
Pierdere a apetitului alimentar	17,3%	39,4%	20,8%	50,0%

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

Răspunsul imun la Pandemrix v(H1N1)

Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani

Două studii clinice au evaluat imunogenitatea Pandemrix la subiecți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani. La toți subiecții s-au administrat două doze a câte 0,5 ml la interval de 21 de zile, cu excepția studiului D-Pan H1N1-008, în care la jumătate dintre subiecți s-a administrat doar o singură doză de 0,5 ml. 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		21 de zile după a doua doză	
	Total subiecți incluși N=60 [ÎÎ 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=37 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=59 [ÎÎ 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=37 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=120 [ÎÎ 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=76 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=66 [ÎÎ 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=42 [ÎÎ 95%]
Rata de sero-protecție 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]	100% [94,6; 100]	100% [91,6; 100]
Rata de sero-conversie 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]	98,5% [91,8; 100]	100% [91,6; 100]
Factorul de sero-	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;	50,73 [37,84;	69,7 [53,79;	105,9 [81,81;

conversie ³					53,16]	68,02]	90,32]	137,08]
------------------------	--	--	--	--	--------	--------	--------	---------

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

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

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

După șase luni de la administrarea primei doze, rata de seroprotecție a 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			
	La 6 luni de la administrarea a două doze de 0,5 ml		La 6 luni de la administrarea a două doze de 0,5 ml		La 6 luni de la administrarea unei doze de 0,5 ml	
	Total subiecți incluși N=59 [Î 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=35 [Î 95%]	Total subiecți incluși N=67 [Î 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=43 [Î 95%]	Total subiecți incluși N=51 [Î 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=32 [Î 95%]
Rata de seroprotecție ¹	100% [93,9;100]	100% [90,0;100]	97,0% [89,6;99,6]	95,3% [84,2;99,4]	86,3% [73,7;94,3]	78,1% [60,0;90,7]

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

După doisprezece luni de la administrarea primei doze, rata de seroprotecție a fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 v(H1N1)					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	La 12 luni de la administrarea a 2 doze a câte 0,5 ml		La 12 luni de la administrarea a 2 doze a câte 0,5 ml		La 12 luni de la administrarea unei doze a 0,5 ml	
	Total subiecți incluși N=59 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=36 [Î 95%]	Total subiecți incluși N=67 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=43 [Î 95%]	Total subiecți incluși N=52 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=32 [Î 95%]
Rata de seroprotecție ¹	78,0% [65,3;87,7]	66,7% [49,8;80,9]	79,1% [67,4;88,1]	69,8% [53,9;82,8]	65,4% [50,9;78,0]	53,1% [34,7;70,9]

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

În studiul D-Pan-H1N1-008, răspunsurile în anticorpi neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la tulpini similare cu A/Netherlands/602/9 v(H1N1) ¹					
	După 2 doze a câte 0,5 ml			După 1 doză a 0,5 ml		
	Ziua 21 N=22	Ziua 42 N=22	Luna 6 N=22	Ziua 21 N=17	Ziua 42 N=17	Luna 6 N=17
Rata de răspuns la vaccin ²	68,2% [45,1;86,1]	90,9% [70,8;98,9]	81,8% [59,7;94,8]	70,6% [44,0;89,7]	64,7% [38,3;85,8]	35,3% [14,2;61,7]

¹similar din punct de vedere antigenic cu tulpini similare virusului A/California/7/2009 v(H1N1)

²procentul de persoane vaccinate care, dacă inițial au fost seronegative, au atins un titru de anticorpi $\geq 1:32$ după vaccinare sau, dacă inițial au fost seropozitive, au atins un titru de anticorpi ≥ 4 ori față de titrul anticorpilor pre-vaccinare

Vârstnici (>60 ani)

Răspunsurile în anticorpi anti-HA la subiecți sănătoși cu vârsta >60 de ani, la care s-au administrat una sau două doze a câte 0,5 ml la interval de 21 de zile, 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			
	21 de zile după prima doză		21 de zile după a doua doză		21 de zile după prima doză		21 de zile după a doua doză	
	Total subiecți incluși N=75 [ÎÎ 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=43 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=40 [ÎÎ 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=23 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=40 [ÎÎ 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=23 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=24 [ÎÎ 95%]	Subiecți sero-negativi anterior vaccinării N=15 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	88,0% [78,4; 94,4]	81,4% [66,6; 91,6]	97,5% [86,8; 99,9]	95,7% [78,1; 99,9]	87,5% [73,2; 95,8]	82,6% [61,2; 95,0]	100% [85,8; 100]	100% [78,2; 100]
Rata de seroconversie ²	80,0% [69,2; 88,4]	81,4% [66,6; 91,6]	95,0% [83,1; 99,4]	95,7% [78,1; 99,9]	77,5% [61,5; 89,2]	82,6% [61,2; 95,0]	91,7% [73,0; 99,0]	100% [78,2; 100]
Factorul de seroconversie ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94; 28,78]	37,45 [25,29; 55,46]	62,06 [42,62; 90,37]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58; 36,88]	28,95 [17,02; 49,23]	50,82 [32,97; 78,35]

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.

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)			
	>80 de ani			
	21 de zile după prima doză		21 de zile după a doua doză	
	Total subiecți incluși N=5 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=3 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=3 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=1 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Rata de seroconversie ²	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Factorul de seroconversie ³	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]	25,49 [0,99;654,60]	64,0

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.

După șase luni de la administrarea primei doze, rata de seroprotecție a fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)							
	61-70 ani				71-80 ani			
	La 6 luni de la administrarea a două doze de 0,5 ml		La 6 luni de la administrarea unei doze de 0,5 ml		La 6 luni de la administrarea a două doze de 0,5 ml		La 6 luni de la administrarea unei doze de 0,5 ml	
	Total subiecți incluși N=41 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=23 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=33 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=19 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=24 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=15 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=15 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=7 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	92,7% [80,1; 98,5]	91,3% [72,0; 98,9]	51,5% [33,5; 69,2]	31,6% [12,6; 56,6]	83,3% [62,6; 95,3]	73,3% [44,9; 92,2]	66,7% [38,4; 88,2]	28,6% [3,7; 71,0]

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

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)		
	>80 ani		
	La 6 luni de la administrarea a două doze de 0,5 ml		La 6 luni de la administrarea unei doze de 0,5 ml
	Total subiecți incluși N=3 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=1 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși ² N=2 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50,0% [1,3;98,7]

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

²toți subiecții seronegativi anterior vaccinării

După doisprezece luni de la administrarea primei doze, rata de seroprotecție a fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 v(H1N1)							
	61-70 ani				71-80 ani			
	La 12 luni de la administrarea a 2 doze a câte 0,5 ml		La 12 luni de la administrarea unei doze a 0,5 ml		La 12 luni de la administrarea a 2 doze a câte 0,5 ml		La 12 luni de la administrarea unei doze a 0,5 ml	
	Total subiecți incluși N=40 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=23 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=33 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=19 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=25 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=16 [ÎÎ 95%]	Total subiecți incluși N=15 [ÎÎ 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=7 [ÎÎ 95%]
Rata de seroprotecție ¹	55,0% [38,5; 70,7]	34,8% [16,4; 57,3]	39,4% [22,9; 57,9]	21,1% [6,1; 45,6]	48,0% [27,8; 68,7]	25,0% [7,3; 52,4]	53,3% [26,6; 78,7]	14,3% [0,4; 57,9]

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

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 v(H1N1)		
	>80 ani		
	La 12 luni de la administrarea a 2 doze a câte 0,5 ml		La 12 luni de la administrarea unei doze a 0,5 ml
	Total subiecți incluși N=3 [Î 95%]	Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=1 [Î 95%]	Total subiecți incluși ² N=2 [Î 95%]
Rata de seroprotecție ¹	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50,0% [1,3;98,7]

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

²toți subiecții seronegativi anterior vaccinării

Răspunsurile în anticorpi neutralizanți la subiecți cu vârsta >60 ani au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la tulpini similare cu A/Netherlands/602/9 v(H1N1) ¹					
	După 2 doze a câte 0,5 ml			După 1 doză a 0,5 ml		
	Ziua 21 N=22	Ziua 42 N=22	Luna 6 N=22	Ziua 21 N=18	Ziua 42 N=18	Luna 6 N=18
Rata de răspuns la vaccin ²	68,2% [45,1;86,1]	86,4% [65,1;97,1]	63,6% [40,7;82,8]	33,3% [13,3;59,0]	27,8% [9,7;53,5]	38,9% [17,3;64,3]

¹similar din punct de vedere antigenic cu tulpini similare virusului A/California/7/2009 v(H1N1)

²procentul de persoane vaccinate care, dacă inițial au fost seronegative, au atins un titru de anticorpi $\geq 1:32$ după vaccinare sau, dacă inițial au fost seropozitive, au atins un titru de anticorpi $\geq$ de 4 ori față de titrul anticorpilor pre-vaccinare

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Două studii clinice au evaluat administrarea unei jumătăți de doză (0,25 ml) și a unei doze întregi (0,5 ml) recomandate la adult de Pandemrix, 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 și a celei de a doua doze au fost, după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)							
	Jumătate de doză (D-Pan-H1N1-023)				Doză întreagă (D-Pan-H1N1-010)			
	Total subiecți ⁴ [Î 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [Î 95%]		Total subiecți ⁴ [Î 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [Î 95%]	
	După doza 1 N=54	După doza 2 N=54	După doza 1 N=37	După doza 2 N=37	După doza 1 N=92	După doza 2 N=88	După doza 1 N=59	După doza 2 N=57
Rata de seroprotecție ¹	98,1% [90,1; 100]	100% [93,4; 100]	97,3% [85,8; 99,9]	100% [90,5; 100]	100% [96,1; 100]	100% [95,9; 100]	100% [93,9; 100]	100% [93,7; 100]
Rata de sero-	96,3% [87,3; 100]	98,1% [90,1; 100]	97,3% [85,8; 100]	100% [90,5; 100]	96,7% [90,8; 100]	96,6% [90,4; 100]	100% [93,9; 100]	100% [93,7; 100]

conversie ²	99,5]	100]	99,9]	100]	99,3]	99,3]	100]	100]
Factorul de sero-conversie ³	48,29 [35,64; 65,42]	107,74 [76,64; 151,45]	67,7 [49,21; 93,05]	187,92 [150,67; 234,38]	72,2 [57,2; 91,2]	139,1 [105,7; 183,1]	99,4 [81,0; 122,1]	249,8 [212,9; 293,2]

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

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

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

⁴conform protocolului

Rata de seroprotecție la ziua 180 la copiii cărora li s-au administrat două jumătăți de doză (0,25 ml) a fost de 100%.

La douăsprezece luni de la administrarea primei doze, rata de seroprotecție a fost de 90,2% la copiii cărora li s-au administrat două jumătăți de doză (0,25 ml) și de 100% la copiii cărora li s-au administrat două doze întregi similare celor recomandate la adulți (0,5 ml).

Răspunsurile în anticorpi neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la tulpini similare cu A/Netherlands/602/9 v(H1N1) ¹					
	Jumătate de doză			Doză întreagă		
	După doza 1 N=13	După doza 2 N=14	Luna 6 N=13	După doza 1 N=30	După doza 2 N=29	Luna 12 N=28
Rata de răspuns la vaccin ²	69,2% [38,6;90,9]	100% [76,8;100]	92,3% [64,0;99,8]	86,7% [69,3;96,2]	100% [88,1;100]	89,3% [71,8;97,7]

¹similar din punct de vedere antigenic cu tulpini similare virusului A/California/7/2009 v(H1N1)

²procentul de persoane vaccinate care, dacă inițial au fost seronegative, au atins un titru de anticorpi $\geq 1:32$ după vaccinare sau, dacă inițial au fost seropozitive, au atins un titru de anticorpi ≥ 4 ori față de titrul anticorpilor pre-vaccinare.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani

În două studii clinice în care la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani s-au administrat două doze de 0,25 ml (jumătate din doza recomandată la adult) sau două doze de 0,5 ml (doza recomandată la adult) de Pandemrix, răspunsurile în anticorpi anti-HA la 21 de zile după administrarea primei și a celei de a doua doze au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)					
	3-5 ani					
	Jumătate din doza recomandată la adult (D-Pan-H1N1-023)				Doza recomandată la adult ⁵ (D-Pan-H1N1-010)	
	Total subiecți ⁴ N=28 [Î 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=26 [Î 95%]		Total subiecți ⁴ N=51 [Î 95%]	
	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2
Rata de seroprotecție ¹	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8; 100]	100% [93,0; 100]	100% [93,0; 100]

Rata de seroconversie ²	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8; 100]	100% [93,0; 100]	100% [93,0; 100]
Factorul de seroconversie ³	33,62 [26,25; 43,05]	237,68 [175,28; 322,29]	36,55 [29,01; 46,06]	277,31 [223,81; 343,59]	49,1 [41,9; 57,6]	384,9 [336,4; 440,3]

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

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

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

⁴conform protocolului

⁵toți subiecții seronegativi anterior vaccinării

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)							
	6-9 ani							
	Jumătate din doza recomandată la adult (D-Pan-H1N1-023)				Doza recomandată la adult (D-Pan-H1N1-010)			
	Total subiecți ⁴ N=30 [Î 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=29 [Î 95%]		Total subiecți ⁴ N=55 [Î 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării N=48 [Î 95%]	
	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2
Rata de seroprotecție ¹	100% [88,4; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]	100% [88,1; 100]	100% [93,5; 100]	100% [93,5; 100]	100% [92,6; 100]	100% [92,6; 100]
Rata de seroconversie ²	100% [88,4; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]	100% [88,1; 100]	100% [93,5; 100]	100% [93,5; 100]	100% [92,6; 100]	100% [92,6; 100]
Factorul de seroconversie ³	36,33 [27,96; 47,22]	185,25 [142,09; 241,52]	37,7 [28,68; 48,71]	196,81 [154,32; 251,00]	59,0 [48,3; 72,0]	225,7 [182,7; 278,2]	61,7 [49,9; 76,3]	283,2 [246,0; 326,0]

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.

⁴conform protocolului

Rata de seroprotecție la ziua 180 la copiii cărora li s-au administrat două jumătăți de doză (0,25 ml) a fost de 100% în ambele grupuri de vârstă. La douăsprezece luni de la administrarea primei doze, rata de seroprotecție a fost de 85% în ambele grupuri de vârstă. La copiii cărora li s-au administrat două doze întregi, similare dozelor recomandate la adult (0,5 ml), rata de seroprotecție după 12 luni de la administrarea primei doze a fost de 100% în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani și de 98,0% în cazul celor cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani.

Răspunsurile în anticorpi neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la tulpini similare cu A/Netherlands/602/9 v(H1N1) ¹
	3-5 ani

	Jumătate din doza recomandată la adult			Doza recomandată la adult		
	După doza 1 N=16	După doza 2 N=15	Luna 6 N=16	După doza 1 N=32	După doza 2 N=29	Luna 12 N=24
Rata de răspuns la vaccin ²	50,0% [24,7; 75,3]	100% [78,2; 100]	100% [79,4; 100]	81,3% [63,6; 92,8]	100% [88,1; 100]	100% [85,8; 100]

¹similar din punct de vedere antigenic cu tulpini similare virusului A/California/7/2009 v(H1N1)

²procentul de persoane vaccinate care, dacă inițial au fost seronegative, au atins un titru de anticorpi $\geq 1:32$ după vaccinare sau, dacă inițial au fost seropozitive, au atins un titru de anticorpi ≥ 4 ori față de titrul anticorpilor pre-vaccinare.

Anticorpi serici neutralizanti	Răspuns imun la tulpini similare cu A/Netherlands/602/9 v(H1N1) ¹					
	6-9 ani					
	Jumătate din doza recomandată la adult			Doza recomandată la adult		
	După doza 1 N=14	După doza 2 N=15	Luna 6 N=15	După doza 1 N=37	După doza 2 N=37	Luna 12 N=31
Rata de răspuns la vaccin ²	71,4% [41,9; 91,6]	100% [78,2; 100]	93,3% [68,1; 99,8]	86,7% [69,3; 96,2]	100% [88,1; 100]	96,8% [83,3; 99,1]

¹similar din punct de vedere antigenic cu tulpini similare virusului A/California/7/2009 v(H1N1)

²procentul de persoane vaccinate care, dacă inițial au fost seronegative, au atins un titru de anticorpi $\geq 1:32$ după vaccinare sau, dacă inițial au fost seropozitive, au atins un titru de anticorpi ≥ 4 ori față de titrul anticorpilor pre-vaccinare

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni

Într-un studiu clinic (D-Pan-H1N1-009) la copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni (stratificați în categorii de la 6 la 11, 12 la 23 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) sau a dozei recomandate la adult (și anume 0,5 ml) de Pandemrix, au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)							
	Între 6 și 11 luni							
	Jumătate din doza recomandată la adult				Doza recomandată la adult			
	Total subiecți ⁴ [ÎÎ 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [ÎÎ 95%]		Total subiecți ⁴ [ÎÎ 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [ÎÎ 95%]	
	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2
	N=34	N=32	N=30	N=28	N=15	N=15	N=14	N=14
Rata de sero-protecție ¹	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [88,4; 100]	100% [87,7; 100]	100% [78,2; 100]	100% [78,2; 100]	100% [76,8; 100]	100% [76,8; 100]
Rata de sero-conversie ²	97,1% [84,7; 99,9]	100% [89,1; 100]	100% [88,4; 100]	100% [87,7; 100]	100% [78,2; 100]	100% [78,2; 100]	100% [76,8; 100]	100% [76,8; 100]

Factorul de sero-conversie ³	48,12 [34,34; 67,42]	276,14 [164,23; 455,99]	64,0 [52,3; 78,3]	441,3 [365,7; 532,6]	46,29 [38,83; 59,80]	370,48 [217,97; 629,69]	49,9 [40,3; 61,9]	452,4 [322,4; 634,6]
---	----------------------------	-------------------------------	-------------------------	----------------------------	----------------------------	-------------------------------	-------------------------	----------------------------

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.

⁴conform protocolului

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)							
	Între 12 și 23 luni							
	Jumătate din doza recomandată la adult				Doza recomandată la adult			
	Total subiecți ⁴ [ÎÎ 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [ÎÎ 95%]		Total subiecți ⁴ [ÎÎ 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [ÎÎ 95%]	
	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2
	N=34	N=32	N=33	N=31	N=16	N=17	N=15	N=16
Rata de sero-protecție ¹	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [89,4; 100]	100% [88,8; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]	100% [78,2; 100]	100% [79,4; 100]
Rata de sero-conversie ²	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [89,4; 100]	100% [88,8; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]	100% [78,2; 100]	100% [79,4; 100]
Factorul de sero-conversie ³	63,37 [48,13; 83,43]	386,45 [308,54; 484,02]	66,7 [51,4; 86,7]	404,8 [327,8; 500,0]	64,06 [38,55; 106,44]	472,16 [343,74; 648,57]	75,3 [50,3; 112,5]	523,2 [408,5; 670,1]

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.

⁴conform protocolului

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpini similare cu A/California/7/2009 (H1N1)					
	Între 24 și 35 luni					
	Jumătate din doza recomandată la adult ⁴		Doza recomandată la adult			
	Total subiecți ⁵ [ÎÎ 95%]		Total subiecți ⁵ [ÎÎ 95%]		Subiecți seronegativi anterior vaccinării [ÎÎ 95%]	
	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2	După doza 1	După doza 2
	N=33	N=33	N=16	N=16	N=12	N=12
Rata de sero-protecție ¹	100% [89,4;100]	100% [89,4; 100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]
Rata de sero-conversie ²	100% [89,4;100]	100% [89,4;100]	93,8 [69,8;99,8]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]

Factorul de sero-conversie ³	52,97 [42,08; 66,68]	389,64 [324,25; 468,21]	33,44 [18,59; 60,16]	189,16 [83,80; 427,01]	55,4 [39,8; 77,2]	406,4 [296,2; 557,4]
---	----------------------------	-------------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------	----------------------------

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

⁵conform protocolului

La 12 luni de la administrarea primei doze, rata de seroprotecție a fost de 100% în toate grupurile de vârstă și de doză.

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

Răspunsurile în anticorpi neutralizanți au fost după cum urmează:

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la tulpini similare cu A/Netherlands/602/9 v(H1N1) ¹					
	6-11 luni					
	Jumătate de doză			Doza recomandată la adult		
	După doza 1 N=28	După doza 2 N=28	Luna 12 N=22	După doza 1 N=14	După doza 2 N=14	Luna 12 N=10
Rata de răspuns la vaccin ²	57,1% [37,2; 75,5]	96,4% [81,7; 99,9]	86,4% [65,1; 97,1]	57,1% [28,9; 82,3]	100% 76,8; 100]	100% [69,2; 100]

¹similar din punct de vedere antigenic cu tulpini similare virusului A/California/7/2009 v(H1N1)

²procentul de persoane vaccinate care, dacă inițial au fost seronegative, au atins un titru de anticorpi $\geq 1:32$ după vaccinare sau, dacă inițial au fost seropozitive, au atins un titru de anticorpi $\geq$ de 4 ori față de titrul anticorpilor pre-vaccinare.

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la tulpini similare cu A/Netherlands/602/9 v(H1N1) ¹					
	12-23 luni					
	Jumătate de doză			Doza recomandată la adult		
	După doza 1 N=14	După doza 2 N=16	Luna 12 N=13	După doza 1 N=7	După doza 2 N=8	Luna 12 N=7
Rata de răspuns la vaccin ²	57,1% [28,9;82,3]	100% [79,4;100]	92,3% [64,0;99,8]	71,4% [29,0;96,3]	100% [63,1;100]	100% [59,0;100]

¹similar din punct de vedere antigenic cu tulpini similare virusului A/California/7/2009 v(H1N1)

²procentul de persoane vaccinate care, dacă inițial au fost seronegative, au atins un titru de anticorpi $\geq 1:32$ după vaccinare sau, dacă inițial au fost seropozitive, au atins un titru de anticorpi $\geq$ de 4 ori față de titrul anticorpilor pre-vaccinare

Anticorpi serici neutralizanți	Răspuns imun la tulpini similare cu A/Netherlands/602/9 v(H1N1) ¹					
	24-35 luni					
	Jumătate de doză			Doza recomandată la adult		
	După doza 1 N=17	După doza 2 N=17	Luna 12 N=14	După doza 1 N=8	După doza 2 N=7	Luna 12 N=5

Rata de răspuns la vaccin ²	58,8% [32,9;81,6]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	62,5% [24,5;91,5]	100% [59,0;100]	100% [47,8;100]
--	----------------------	--------------------	--------------------	----------------------	--------------------	--------------------

¹similar din punct de vedere antigenic cu tulpini similare virusului A/California/7/2009 v(H1N1)

²procentul de persoane vaccinate care, dacă inițial au fost seronegative, au atins un titru de anticorpi $\geq$ 1:32 după vaccinare sau, dacă inițial au fost seropozitive, au atins un titru de anticorpi $\geq$ de 4 ori față de titrul anticorpilor pre-vaccinare.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pandemrix la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea infecției gripale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

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.

Sunt disponibile informații suplimentare din cadrul studiilor efectuate cu un vaccin similar Pandemrix în privința compoziției, dar conținând antigen derivat de la virusuri H5N1. Vă rugăm să consultați Informațiile referitoare la medicament pentru Vaccinul pandemic gripal (H5N1) (virion fragmentat, inactivat, cu adjuvant).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flaconul cu suspensie:

Polisorbat 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Clorură de sodiu (NaCl)

Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)
Dihidrogenofosfat de potasiu (KH_2PO_4)
Clorură de potasiu (KCl)
Clorură de magneziu (MgCl_2)
Apă pentru preparate injectabile

Flaconul cu emulsie:

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

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un ambalaj conține:

- o cutie conținând 50 flacoane (sticlă tip I), prevăzute cu dop (cauciuc butilic) a câte 2,5 ml suspensie.
- două cutii conținând fiecare 25 flacoane (sticlă tip I), prevăzute cu dop (cauciuc butilic) a câte 2,5 ml emulsie.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pandemrix constă în două recipiente:
Suspensie: flacon multidoză care conține antigenul,
Emulsie: flacon multidoză care conține adjuvantul.

Înainte de administrare, cele două componente trebuie amestecate.

Instrucțiuni pentru amestecarea și administrarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea celor două componente, emulsia (adjuvantul) și suspensia (antigenul) trebuie aduse la temperatura camerei (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 trebuie aruncat.
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 gălbui. În cazul apariției unei modificări de culoare, vaccinul trebuie aruncat.
4. Volumul flaconului de Pandemrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 ml. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 4.2).
5. Flaconul trebuie agitat înainte de fiecare administrare și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
6. Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml (doză întreagă) sau 0,25 ml (jumătate de doză) este extrasă într-o seringă pentru injectare cu capacitatea de 1 ml 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 s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/452/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 mai 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe pagina de web a Agenției Europene pentru Medicamente <http://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**

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
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden
Germania

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În concordanță 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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate 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.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

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).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre măsurile necesare pentru facilitarea identificării și trasabilității vaccinului A/H1N1 administrat la fiecare pacient, pentru a reduce la minim erorile de medicație și pentru a ajuta pacienții și profesioniștii din domeniul medical să raporteze reacțiile adverse. Aceste măsuri pot include furnizarea de către DAPP de etichete care să conțină numele produsului și numărul de lot la fiecare cutie de vaccin.

DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre mecanismele prin care să se permită pacienților și profesioniștilor din domeniul medical accesul continuu la informațiile actualizate referitoare la Pandemrix.

DAPP trebuie să hotărască împreună cu Statele Membre asupra prevederilor legate de comunicarea către profesioniștii din domeniul medical, care trebuie să conțină următoarele:

- Modul corect de preparare al vaccinului înainte de administrare.
- Evenimentele adverse trebuie grupate pentru raportare, adică reacții adverse letale și care pot pune viața în pericol, reacții adverse severe neașteptate, evenimente adverse de interes special (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.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Să efectueze studii preclinice (inclusiv mecaniciste) în scopul elucidării rolului vaccinului și adjuvanților săi în cazul asocierii dintre Pandemrix și narcolepsie:	
- Identificarea celulelor T marcate la pacienții cu narcolepsie prin secvențierea înaltă a numărului total de celule T CD4 obținute de la pacienții cu narcolepsie și de la subiecții sănătoși nevaccinați care prezintă alela DQ0602 și, dacă sunt identificate, se verifică dacă se regăsesc celulele T CD4 marcate la subiecții sănătoși după vaccinarea cu Pandemrix sau cu vaccin H1N1v fără adjuvant în compoziție.	August 2015
- Verificarea specificității pentru gripă a celulelor T CD4 specifice hipocretinei la pacienții cu narcolepsie prin analize complementare și se verifică dacă celulele T CD4 cu reactivitate încrucișată se găsesc printre celulele T CD4 specifice gripei la subiecții sănătoși după vaccinarea cu Pandemrix sau cu vaccin H1N1v fără adjuvant în compoziție.	August 2015
Caracterizarea fenotipică a hipocretinelor și a celulelor T specifice gripei după stimularea cu peptide hipocretine și peptide specifice gripei.	August 2015

DAPP a furnizat datele solicitate mai sus la data de 5 august 2015, iar CHMP a emis o opinie la data de 28 aprilie 2016. Pe baza evaluării datelor furnizate, CHMP consideră că au fost îndeplinite măsurile post-autorizare de mai sus, așa cum sunt prezentate în tabel. Detaliile referitoare la evaluare se pot vedea în raportul de evaluare al CHMP EMEA/H/C/000832/II/0079 publicat pe website-ul EMA.

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mi 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

Pandemrix suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Vaccin gripal v(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:

A/California/07/2009 (H1N1) – tulpina derivată utilizată: NYMC X-179A
3,75 micrograme*

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

* hemaglutinină

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Clorură de sodiu (NaCl)
Hidrogenofosfat disodic (Na_2HPO_4)
Dihidrogenofosfat de potasiu (KH_2PO_4)
Clorură de potasiu (KCl)
Clorură de magneziu (MgCl_2)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă

50 flacoane: suspensie (antigen)

50 flacoane: emulsie (adjuvant)

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA 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 s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/452/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

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 Pandemrix
Vaccin gripal v(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: A/California/07/2009 (H1N1) – tulpina derivată utilizată: NYMC X-179A

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Polisorbat 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Clorură de sodiu

Hidrogenofosfat disodic

Dihidrogenofosfat de potasiu

Clorură de potasiu

Clorură de magneziu

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie cu antigen pentru injectare

50 flacoane: suspensie

2,5 ml per flacon.

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

A se agita înainte de utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA 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 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/1/08/452/001

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

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emulsie pentru emulsie injectabilă pentru Pandemrix

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/452/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**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 Pandemrix
Vaccin gripal
A/California/07/2009 (H1N1) – tulpina derivată utilizată: NYMC X-179A
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu emulsia adjuvant, înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

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

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU EMULSIE

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

Emulsie adjuvant pentru Pandemrix
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se amesteca cu suspensia cu antigen înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

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

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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 Pandemrix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Pandemrix
3. Cum se administrează Pandemrix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pandemrix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pandemrix și pentru ce se utilizează

Ce este Pandemrix și pentru ce se utilizează

Pandemrix este un vaccin pentru prevenirea gripei determinate de virusul A v(H1N1) 2009.

În mod normal medicul dumneavoastră vă va recomanda un vaccin diferit (vaccin gripal trivalent/tetravalent anual) în locul Pandemrix, dar dacă vaccinurile trivalente/tetravalente nu sunt disponibile, Pandemrix încă poate fi o opțiune în cazul în care aveți nevoie de protecție împotriva gripei cu virus de tip A(H1N1) (vezi Aveți grijă deosebită când utilizați Pandemrix).

Cum acționează Pandemrix

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

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Pandemrix

Pandemrix nu trebuie să vi se administreze:

- dacă ați avut anterior o reacție alergică instalată brusc care v-a pus viața în pericol, la oricare dintre componentele acestui vaccin (enumerate la punctul 6) sau la oricare dintre substanțele care pot fi prezente în cantități minime, cum sunt: proteine de ou și pui, ovalbumină, formaldehidă, sulfat de gentamicină (antibiotic) sau deoxicolat de sodiu. Semnele unei reacții alergice pot include apariția unei erupții însoțite de mâncărime la nivelul pielii, dificultăți la respirație și umflare a feței sau a limbii.

- 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 vă vor spune dacă ați putea fi vaccinat cu Pandemrix.

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

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Pandemrix, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă ați avut orice reacție alergică, alta decât o reacție alergică instalată brusc, care poate pune viața în pericol, la oricare dintre componentele acestui vaccin (enumerate la punctul 6), la tiomersal, la ouă și la proteinele de pui, ovalbumină, formaldehidă, sulfat de gentamicină (antibiotic) sau la deoxicolat de sodiu.
- dacă trebuie să faceți un test de sânge pentru a se căuta dovezi ale infecției cu anumite virusuri. În primele câteva săptămâni după vaccinarea cu Pandemrix, rezultatele acestor teste ar putea să nu fie corecte. Spuneți medicului care v-a recomandat efectuarea acestor teste că vi s-a administrat recent Pandemrix.
- dacă aveți o problemă legată de sângerare sau dacă vă învineți ușor.

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

După vaccinarea cu Pandemrix, în câteva țări din Europa a fost raportată foarte rar somnolență excesivă în timpul zilei, deseori în momente nepotrivite (o afecțiune de durată numită narcolepsie). Narcolepsia poate să fie însoțită sau nu de slăbiciune a mușchilor apărută brusc, care poate cauza căderi (o afecțiune numită cataplexie).

Copii și adolescenți

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).

Leșinul poate să apară (mai ales la adolescenți) după, sau chiar înaintea oricărei injectări. Prin urmare, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați leșinat vreodată în urma administrării unei injectii.

Pandemrix 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.

Pandemrix 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 Pandemrix după un interval de cel puțin trei săptămâni.

Nu există informații cu privire la administrarea Pandemrix cu alte vaccinuri. Totuși, dacă acest lucru nu poate fi evitat, vaccinurile trebuie injectate în membre diferite. În aceste cazuri, trebuie să fiți avertizat că reacțiile adverse pot fi mai intense.

Sarcina și alăptarea

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

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.

Pandemrix conține tiomersal

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

Pandemrix conține sodiu și potasiu

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

3. Cum se administrează Pandemrix

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra vaccinul conform recomandărilor oficiale.

Adulți, incluzând vârstnici

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

Datele clinice sugerează că o singură doză poate fi suficientă.

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

Utilizarea la copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 10 ani

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

Datele clinice sugerează că o singură doză poate fi suficientă.

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

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 9 ani

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

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

Copii cu vârsta sub 6 luni

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

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

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.

Reacții alergice:

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.

Alte reacții adverse:

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut la Pandemrix în timpul studiilor clinice efectuate la adulți, incluzând vârstnici.

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

- Durere de cap
- Oboseală
- Durere și umflare la locul injectării
- Frisoane
- Transpirații abundente
- Dureri musculare sau articulare

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Înroșire și mâncărime la locul injectării
- Febră
- Greață, diaree, vărsături, dureri de stomac

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Un nodul tare și senzație de căldură la locul injectării
- Umflare a ganglionilor de la gât, sub braț sau din zona inghinală
- Furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Insomnie
- Amețeli
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele
- Stare generală de rău
- Simptome asemănătoare gripei

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

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Reacțiile adverse enumerate mai sus au fost observate cu frecvențe similare și în studiile clinice efectuate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu excepția înroșirii la locul de injectare, care a fost raportată foarte frecvent și a transpirației care a fost raportată frecvent.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani

La copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani, la care s-au administrat două doze de 0,25 ml de Pandemrix (H1N1) reacțiile adverse raportate au fost similare celor raportate la adulți, cu excepția înroșirii la locul de injectare și a simptomelor gastro-intestinale care au fost raportate foarte frecvent și a frisoanelor și transpirației care au fost raportate frecvent. În plus, febra a apărut foarte frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani. Anumite reacții adverse (incluzând înroșire locală și febră) au apărut mai frecvent după administrarea celei de a doua doze, în comparație cu cele observate după administrarea primei doze.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni, la care s-au administrat două doze de 0,25 ml de Pandemrix (H1N1) s-a observat o creștere a frecvenței durerii, înroșirii și umflării la locul injectării, precum și a febrei ($>38^{\circ}\text{C}$), somnolenței, iritabilității și pierderii poftei de mâncare după administrarea celei de a doua doze, în comparație cu cele observate după administrarea primei doze. Toate aceste reacții adverse au fost raportate foarte frecvent, după administrarea fiecărei doze.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au apărut după ce Pandemrix v(H1N1) a fost pus pe piață:

- 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
- O afecțiune de durată cu somnolență excesivă în timpul zilei (narcolepsie), însoțită sau nu de slăbiciune apărută brusc (cataplexie), care poate duce la căderi fără pierderea conștienței
- Somnolență cu durată scurtă, ca urmare a vaccinării
- Reacții la locul injectării, cum sunt durere, înroșire, învinețire, umflare și căldură (inflamație), nodul tare (indurație)

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

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

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

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- 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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice 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 Pandemrix

Nu lăsați acest medicament 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 ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

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. Informații suplimentare

Ce conține Pandemrix

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

A/California/07/2009 (H1N1) – tulpina derivată utilizată: NYMC X-179A
3,75 micrograme** per doză de 0,5 ml

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

Cum arată Pandemrix și conținutul ambalajului

Suspensie și emulsie pentru emulsie injectabilă.
Suspensia este un lichid incolor, ușor opalescent.
Emulsia este un lichid lăptos omogen de culoare albicioasă până la gălbuie.

Înainte de administrare, 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 Pandemrix conține:

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, 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 Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
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 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) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
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 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 (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
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Tel: + 39 04 59 21 81 11

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pandemrix constă din două recipiente:

Suspensie: flacon multidoză care conține antigenul,

Emulsie: flacon multidoză care conține adjuvantul.

Înainte de administrare, cele două componente trebuie amestecate.

Instrucțiuni pentru amestecarea și administrarea vaccinului:

1. Înainte de amestecarea celor două componente, emulsia (adjuvantul) și suspensia (antigenul) trebuie aduse la temperatura camerei (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 trebuie aruncat.
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 trebuie aruncat.
4. Volumul flaconului de Pandemrix rezultat după amestecare este de cel puțin 5 ml. Vaccinul trebuie administrat conform dozelor recomandate (vezi pct. 3 „Cum se administrează Pandemrix”).
5. Flaconul trebuie agitat înainte de fiecare administrare și examinat vizual pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect. Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine (incluzând particule de cauciuc din dop), vaccinul trebuie aruncat.
6. Fiecare doză de vaccin de 0,5 ml (doză întreagă) sau 0,25 ml (jumătate de doză) este extrasă într-o seringă pentru injectare cu capacitatea de 1 ml 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.

Produsul medicinal nu mai este autorizat