

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 2180/2009/01-02

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CANTGRIP suspensie injectabilă
(Vaccin pandemic monovalent, purificat, fragmentat și inactivat)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză (0,5 ml) suspensie injectabilă conține:
Antigen de virus gripal*, inactivat, echivalent următoarei tulpini:
Tulpină similară cu A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A).....15 µg HA**

Per doză de 0,5 ml

*cultivat pe ouă de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase

**hemaglutinină

Acest vaccin corespunde cu recomandărilor OMS și deciziei UE pentru pandemia de gripă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în fiolă monodoză.

Vaccinul este un lichid ușor opalescent.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

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

Vaccinul gripal pandemic trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest vaccin gripal pandemic H1N1 a fost autorizat pe baza datelor obținute cu vaccinul gripal sezonier, cărora li s-au adăugat datele preclinice și clinice obținute cu vaccinul conținând antigenul H1N1. Punctul 4 din acest Rezumat al caracteristicilor produsului urmează a fi actualizat în conformitate cu datele suplimentare obținute.

Până în prezent, există experiență clinică limitată cu privire la utilizarea Cantgrip la adulți sănătoși, incluzând vârstnicii și nu există date disponibile cu privire la utilizarea la copii, adolescenți și gravide (vezi pct. 5.1).

Pe baza opiniei experților, datele privind imunogenitatea și siguranța obținute la adulți pot fi extrapolate la adolescenți cu vârsta de 16 și 17 ani.

Decizia de a utiliza Cantgrip la fiecare grupă de vârstă prezentată mai jos, va lua în considerare datele clinice disponibile cu acest vaccin și caracteristicile patologiei în cadrul pandemiei curente de gripă.

Dozele recomandate se bazează pe datele disponibile în prezent referitoare la imunogenitate, obținute la trei săptămâni după administrarea unei doze unice de Cantgrip, la un număr limitat de adulți sănătoși, incluzând vârstnicii.

Doze

Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani

Se recomandă administrarea unei doze unice de 0,5 ml.

Datele preliminare de imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea unei doze unice Cantgrip la un număr limitat de adulți sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani, sugerează că o singură doză este suficientă la această grupă de vârstă (vezi pct. 5.1.).

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16 și 18 ani

Pe baza datelor de la adulți, se recomandă administrarea unei doze unice de 0,5 ml.

Vârstnici (vârsta peste 60 de ani)

Se recomandă administrarea unei doze unice de 0,5 ml.

Datele preliminare de imunogenitate obținute după trei săptămâni de la administrarea Cantgrip la un număr limitat de subiecți cu vârsta peste 60 de ani, sugerează că o singură doză este suficientă la această grupă de vârstă (vezi pct. 5.1.).

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 15 ani

În prezent nu este recomandată vaccinarea la această grupă de vârstă.

Vezi pct. 4.8 și 5.1.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 9 ani

În prezent nu este recomandată vaccinarea la această grupă de vârstă.

Vezi pct. 4.8 și 5.1.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani

În prezent nu este recomandată vaccinarea la această grupă de vârstă.

Copii cu vârsta sub 6 luni

În prezent nu este recomandată vaccinarea la această grupă de vârstă.

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

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

Se recomandă administrarea Cantgrip în doză unică.

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, neomicină și zahăr).

Dacă vaccinarea este considerată ca fiind necesară, trebuie să fie disponibile imediat facilitățile necesare resuscitării.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sunt necesare precauții în cazul administrării acestui vaccin la persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (altă decât reacțiile anafilactice) la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la tiomersal sau la urmele reziduale conținute de vaccin (proteine de ou și pui, ovalbumină, neomicină și zahăr).

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

Dacă situația pandemiei permite, vaccinarea trebuie amânată la pacienții cu boli febrile severe sau cu infecții acute.

Cantgrip nu trebuie administrat în niciun caz intravascular.

Nu există date disponibile cu privire la administrarea Cantgrip 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 coagulare, care ar putea contraindica administrarea intramusculară, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul de sângerare.

Nu există date disponibile în ceea ce privește administrarea vaccinului Cantgrip înainte sau după alte tipuri de vaccinuri gripale pandemice sau vaccinuri gripale sezoniere.

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 schimbul reciproc al Cantgrip cu alte vaccinuri pandemice H1N1.

Acest vaccin conține tiomersal (un compus organomercuric) cu rol de conservant și, ca urmare, există posibilitatea să apară reacții de hipersensibilitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există informații în ceea ce privește administrarea concomitentă a Cantgrip cu alte vaccinuri. Totuși, dacă acest lucru este luat în considerare, administrarea trebuie efectuată la nivelul unui alt membru. De menționat faptul că, în acest caz, reacțiile adverse pot fi mai intense. Răspunsul imun poate fi diminuat la pacienții care urmează un tratament imunosupresor.

După administrarea de vaccinuri gripale au fost observate rezultate fals pozitive ale testelor serologice care utilizează tehnica ELISA pentru detectarea anticorpilor împotriva virusului imunodeficienței umane 1 (HIV-1), virusului hepatitic C și, în special, HTLV-1. Metoda Western Blot a infirmat rezultatele fals pozitive ale testelor serologice ELISA. Reacțiile fals pozitive tranzitorii pot fi determinate de producerea de anticorpi de tip IgM, ca răspuns la administrarea vaccinului.

4.6 Sarcina și alăptarea

Până în prezent, nu există date disponibile cu privire la utilizarea Cantgrip în timpul sarcinii. Datele obținute de la gravidele vaccinate cu diferite vaccinuri gripale sezoniere inactivate, nu sugerează malformații sau toxicitate fetală sau neonatală.

La animale nu s-au efectuat studii cu Cantgrip cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3, pentru descrierea datelor preclinice).

Utilizarea Cantgrip poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, numai dacă este absolut necesar, având în vedere recomandările OMS.

Cantgrip poate fi administrat la femeile care alăptează.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie atenționați să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse care pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacții adverse observate în studiile clinice

Mai jos sunt enumerate reacțiile adverse identificate în studiile clinice efectuate cu vaccinul Cantgrip

Adulți și vârstnici

Într-un studiu clinic aflat în desfășurare, 70 de adulți și 61 de vârstnici au fost expuși unei doze de 15 μg vaccin pandemic Cantgrip. Profilul de siguranță al Cantgrip a fost similar cu cel al vaccinului gripal sezonier. Cele mai multe reacții adverse au fost ușoare și de scurtă durată.

Incidența simptomelor observate la subiecții cu vârsta peste 60 de ani a fost, în general, mai redusă comparativ cu populația cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.

Evaluarea siguranței a fost realizată în primele 3 zile după vaccinare.

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: 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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Aparate sisteme și organe	Frecvență Adulți (o doză unică de 15 μg HA)* N=70 de subiecți	Frecvență Vârstnici (o doză unică de 15 μg HA)* N=61 subiecți
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	Frecvente	Frecvente
Cefalee		
Vertij (amețeli)	Frecvente	-
<u>Tulburări oculare</u>		
Edem ocular	-	Frecvente
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale tesutului conjunctiv</u>	Frecvente	
Artralgi		-
Mialgie	Frecvente	-
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Durere la nivelul locului de administrare		
Simptome asemănătoare gripei	Frecvente	-
Coriză	Frecvente	Frecvente
Stare subfebrilă	Frecvente	-
Astenie	Frecvente	-
Frison	Frecvente	Frecvente

*tabelul va fi actualizat cu datele provenite de la grupul care include 30 de subiecți la care s-au administrat 2 doze

Cele mai multe reacții au fost de intensitate ușoară, de scurtă durată și similare din punct de vedere calitativ cu cele induse de vaccinurile gripale sezoniere convenționale.

De regulă, reacțiile adverse dispar în 1-2 zile, fără tratament.

Până în prezent nu sunt disponibile date din studii clinice efectuate la adolescenți și copii.

Reacții adverse raportate din datele de supraveghere după punerea pe piață:

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață pentru vaccinurile trivalente sezoniere:

Tulburări hematologice și limfatice

Trombocitopenie tranzitorie, limfadenopatie tranzitorie

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice, care în cazuri rare au mers până la șoc, angioedem

Tulburări ale sistemului nervos

Nevralgii, parestezii, convulsii febrile, tulburări neurologice cum sunt: encefalomielite, nevrite și sindrom Guillain-Barré.

Tulburări vasculare

Vasculite asociate în cazuri foarte rare cu disfuncție renală tranzitorie.

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Reacții cutanate generalizate, incluzând prurit, urticarie sau erupții cutanate tranzitorii non-specifice. Acest vaccin conține tiomersal (un compus organomercuric) cu rol de conservant și, ca urmare, există posibilitatea să apară reacții de hipersensibilizate.

4.9 Supradozaj

Până în prezent nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccin gripal inactivat, codul ATC: J07BB02

Seroprotecția este obținută, în general, într-un interval de 2 până la 3 săptămâni.

Răspunsul imun la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani și vârstnicii cu vârsta peste 60 de ani
În studiul clinic care a evaluat imunogenitatea vaccinului Cantgrip conținând antigen de virus gripal, inactivat, echivalent tulpinii similare cu A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A) 15 μg HA, Efectuat la subiecți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și la vârstnicii cu vârsta > 60 de ani, răspunsurile în anticorpi anti-HA au fost după cum urmează:

Anticorpi anti-HA	Răspuns imun la tulpina similară cu A/California/7/2009 (H1N1)	
	N = 70 (18-60 ani)	N = 61 (>61 ani)
<i>Înainte de vaccinare</i>		
MGT (media geometrică a titrurilor) (II 95%)	6,1 (II 95% 4,83-7,37)	7,61 (II 95% 4,47-10,75)
Subiecți cu titru HI \geq 1:40 %	7,14 (5/70)	9,8 (6/61)
<i>La 14 zile după vaccinare</i>		
Media geometrică a titrurilor (II 95%) la 14 zile	378,67 (II 95% 164,32-593,02)	158,19 (II 95% 80,3-236,08)
Factorul de creștere* al MGT după 14 zile	62,13	20,78
% scroconversie** după 14 zile	91,4 (64/70)	85,2 (52/61)

% seroprotecție *** după 14 zile	92,8 (65/70)	90,2 (55/61)
La 21 de zile după vaccinare		
TMG la 21 de zile (II 95%)	525,01 (II 95% 242,41-807,61)	305,78 (II 95% 177,48-434,08)
Factorul de creștere al MGT după 21 de zile	86,14	40,17
% seroconversie după 21 de zile	94,3 (66/70)	95,1 (58/61)
% seroprotecție după 21 de zile	94,3 (66/70)	98,4 (60/61)

* factorul de creștere: raportul între valoarea mediei geometrice a titrurilor (MGT) de anticorpi după vaccinare și MGT pre-vaccinare.

** 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;

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

Mediile geometrice ale titrurilor IH determinate la 14 sau 21 de zile au fost mai mari la grupa de vârstă 18-60 ani (378,67, respectiv 525,01) comparativ cu persoanele cu vârsta peste 60 de ani (158,19, respectiv 305,78). De notat faptul că, înainte de imunizare nu s-a constatat nicio diferență semnificativă între MGT din cele două grupuri de studiu.

Este în desfășurare o extensie a studiului clinic menționat mai sus, care include un subgrup de 30 subiecți (15 adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani și 15 vârstnici cu vârsta peste 60 de ani) cu privire la imunogenitatea indusă de administrarea a 2 doze conținând antigen de virus gripal, inactivat, echivalent tulpinii similare cu A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A) 15 μg HA (schemă de administrare în ziua 0 și în ziua 21). Majoritatea acestor subiecți, testați înainte de vaccinare, nu au avut anticorpi anti-hemaglutinină (anti-HA) detectabili împotriva tulpinilor H1N1. Până în prezent, nu sunt disponibile date din acest studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Capacitatea de a induce seroprotecție împotriva tulpinii omologe a fost evaluată în studii efectuate la șoarece și dihor. Grupurile de control au inclus animale neimunizate sau la care s-a administrat numai ser fiziologic sau solvent pentru vaccin gripal, vaccin gripal sezonier (corespunzător sezonului 2009 – 2010) sau numai cu componenta A/H1N1 umană – IVR – 148 (A/Brisbane/59/07) (15 μg HA).

Loturi de câte 10 șoareci Balb/c au fost imunizate cu 30, 15 sau 7,5 μg HA A/California/7/2009 (tulpina reasortantă X179A) sau cu 15, respectiv 7,5 μg HA IVR – 148.

Loturi de câte 5 dihori (*Mustella putorius*) au fost imunizate cu 15 μg HA Cantgrip, cu IVR – 148 sau cu vaccin gripal sezonier.

Aceste studii au demonstrat că seroprotecția cea mai bună s-a obținut după administrarea unei doze unice de 15 μg HA A/California/7/2009 (tulpina reasortantă X179A).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Tiomersal

Soluție tampon salină care conține

Clorură de sodiu

Fosfat monoacid de sodiu dihidrat

Fosfat monopotasie

Aldehidă formică

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se ține fiola în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o fiolă monodoză din sticlă incoloră a 0,5 ml suspensie injectabilă

Cutie cu 50 fiole monodoză din sticlă incoloră a câte 0,5 ml suspensie injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Vaccinul trebuie adus la temperatura camerei înainte de administrare. A se agita înainte de utilizare, pentru omogenizarea suspensiei.

Vaccinul nu se va utiliza în cazul unor modificări ale aspectului (modificări de culoare, prezența de corpi străini, etc.).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Microbiologie și Imunologie "Cantacuzino"
Splaiul Independenței 103, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2180/2009/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Noiembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2009