

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arepanrix εναιώρημα και γαλάκτωμα για ενέσιμο γαλάκτωμα.
Πανδημικό εμβόλιο γρίπης (H1N1)v (τμήμα ιού, αδρανοποιημένο, ανοσοενισχυμένο)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μετά την ανάμειξη, 1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

Τμήμα ιού γρίπης, αδρανοποιημένο, που περιέχει αντιγόνο* ισοδύναμο με:

Στέλεχος ιού παρόμοιου με A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A) 3,75 μικρογραμμάρια**

* πολλαπλασιασμένο σε αυγά

** αιμοσυγκολλητίνη

Το εμβόλιο είναι σύμφωνο με τη σύσταση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.) και την απόφαση της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Ε.Ε.) για την πανδημία.

Ανοσοενισχυτικό AS03 που αποτελείται από σκουαλένη (10,69 χιλιοστογραμμάρια), DL-α-τοκοφερόλη (11,86 χιλιοστογραμμάρια) και πολυσορβικό 80 (4,86 χιλιοστογραμμάρια).

Το εναιώρημα και γαλάκτωμα σχηματίζουν ένα εμβόλιο πολλαπλών δόσεων σε ένα φιαλίδιο μόλις αναμειχθούν. Βλ. παράγραφο 6.5 για τον αριθμό των δόσεων ανά φιαλίδιο.

Έκδοχα: το εμβόλιο περιέχει 5 μικρογραμμάρια θειομερσάλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα και γαλάκτωμα για ενέσιμο γαλάκτωμα.

Το εναιώρημα είναι ένα άχρωμο ημιδιαφανές έως υπόλευκο οπαλίζον εναιώρημα, το οποίο μπορεί να καθιζάνει ελαφρώς.

Το γαλάκτωμα είναι ένα λευκωπό ομοιογενές υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από τη γρίπη σε περίπτωση επίσημης κήρυξης κατάστασης πανδημίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η χρήση του εμβολίου πανδημικής γρίπης πρέπει να βασίζεται στις Επίσημες Συστάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι συνιστώμενες δοσολογίες λαμβάνουν υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από:

- Τρέχουσες κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα τα οποία έλαβαν μια μονή δόση Arepanrix (H1N1)

- Κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα (συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων ατόμων), τα οποία έλαβαν δύο δόσεις μιας μορφής του Ageranrix που περιέχει 3,75 µg HA προερχόμενης από το στέλεχος A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Και επίσης από:

- Τρέχουσες κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα τα οποία έλαβαν μια μονή ή δυο δόσεις ενός εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν το οποίο παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας
- Κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα τα οποία έλαβαν δυο δόσεις ενός εμβολίου που περιέχει AS03 το οποίο περιείχε HA από H5N1 που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας.

Για κάποιες ηλικιακές ομάδες υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες (ενήλικες ηλικίας 60-79 ετών και παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών), πολύ περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες (ενήλικες ηλικίας άνω των 80 ετών, παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 9 ετών) ή καθόλου δεδομένα (παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών) με εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H5N1 ή από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας, όπως περιγράφεται αναλυτικά στις παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1.

Ενήλικες ηλικίας 18-60 ετών:

Μια δόση των 0,5 ml σε επιλεγμένη ημερομηνία.

Δεδομένα ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση του Ageranrix (H1N1) σε κλινικές μελέτες δεικνύουν ότι μια μονή δόση μπορεί να είναι αρκετή.

Εάν χορηγείται μια δεύτερη δόση θα πρέπει να υπάρξει ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης.

Ηλικιωμένοι (>60 ετών)

Μία δόση των 0,5 ml σε επιλεγμένη ημερομηνία.

Δεδομένα ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση ενός εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε κλινικές μελέτες δείχνουν ότι μια εφάπαξ δόση μπορεί να είναι αρκετή.

Εάν χορηγείται δεύτερη δόση θα πρέπει να υπάρξει ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 10-17 ετών

Δεδομένα ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση ενός εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η δοσολογία μπορεί να είναι σε συμφωνία με τις συστάσεις για τους ενηλίκους.

Παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 9 ετών

Μία δόση 0,25 ml σε ορισμένη ημερομηνία.

Αρχικά δεδομένα ανοσογονικότητας που αποκτήθηκαν με εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας από ένα περιορισμένο αριθμό παιδιών ηλικίας 6-35 μηνών δείχνουν ότι υπάρχει περαιτέρω ανοσολογική ανταπόκριση σε δεύτερη δόση 0,25 ml χορηγούμενη μετά από διάστημα τριών εβδομάδων.

Η χορήγηση δεύτερης δόσης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις πληροφορίες που παρέχονται στις παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1.

Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών

Ο εμβολιασμός δεν συνιστάται στην παρούσα φάση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Συστήνεται ότι τα άτομα που λαμβάνουν την πρώτη δόση του Ageranrix, πρέπει να ολοκληρώνουν το εμβολιαστικό σχήμα με το Ageranrix (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Η ανοσοποίηση πρέπει να διενεργείται με τη χορήγηση ενδομυϊκής ένεσης κατά προτίμηση στο δελτοειδή μυ ή στο προσθιοπλάγιο μέρος του μηρού (ανάλογα με την μυϊκή μάζα).

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό αναφυλακτικής (δηλ. απειλητικής για τη ζωή) αντίδρασης σε κάποιο από τα συστατικά ή στα υπολειμματικά ίχνη (πρωτεΐνες αυγών και ορνίθων, ωολευκωματίνη, φορμαλδεΰδη και δεοξυχολικό νάτριο) αυτού του εμβολίου. Εάν ο εμβολιασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμες εγκαταστάσεις ανάνηψης αν χρειαστεί.

Βλ. παράγραφο 4.4. για Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση του εμβολίου πρέπει να γίνεται με προσοχή σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία (εκτός από αναφυλακτική αντίδραση) στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα, στη θειομερσάλη και στα υπολείμματα (αυγά και πρωτεΐνες ορνίθων, ωολευκωματίνη, φορμαλδεΰδη και δεοξυχολικό νάτριο).

Όπως συνιστάται με όλα τα ενέσιμα εμβόλια, πρέπει να είναι πάντοτε άμεσα διαθέσιμη η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και παρακολούθηση κατά την περίπτωση ενός σπάνιου αναφυλακτικού επεισοδίου μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

Εάν το επιτρέπει η κατάσταση πανδημίας, η ανοσοποίηση πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με σοβαρή εμπύρετη νόσο ή οξεία λοίμωξη.

Το Ageranrix δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται ενδαγγειακά.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την υποδόρια χρήση του Ageranrix. Συνεπώς, οι παροχές υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να αξιολογήσουν τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους από τη χρήση του εμβολίου σε άτομα με θρομβοπενία ή αιμορραγικές διαταραχές οι οποίες αποτελούν αντένδειξη για την ενδομυϊκή χορήγηση εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγιών.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση των AS03-ανοσοενισχυμένων εμβολίων πριν ή μετά από άλλους τύπους εμβολίων κατά της γρίπης τα οποία προορίζονται για προπανδημική ή πανδημική χρήση.

Η αντισωματική απόκριση σε ασθενείς με ενδογενή ή ιατρογενή ανοσοκαταστολή πιθανόν να είναι ανεπαρκής.

Μια προστατευτική ανοσολογική απόκριση μπορεί να μην επιτευχθεί σε όλους τους εμβολιασμένους (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας από τις κλινικές μελέτες με το Ageranrix ή με εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα από μια κλινική μελέτη με εμβόλιο που περιέχει AS03 και περιέχει HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε υγιή παιδιά ηλικίας από 10 έως 17 ετών, πολύ περιορισμένα δεδομένα με το εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε υγιή παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών και περιορισμένα δεδομένα από μια μελέτη με μορφή του εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H5N1 που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε παιδιά ηλικίας από 3 έως 9 ετών.

Πολύ περιορισμένα δεδομένα με εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας για παιδιά ηλικίας 6 έως 35 μηνών (N=51) που έλαβαν δύο δόσεις 0,25 ml (μισή δόση ενηλίκων) με ένα διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων, δεικνύουν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης και των

γενικών συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Ειδικότερα η συχνότητα εμφάνισης του πυρετού (θερμοκρασία μετρούμενη από τη μασχालιά $\geq 38^{\circ}\text{C}$) μπορεί να αυξηθεί σημαντικά μετά τη δεύτερη δόση. Επομένως η παρακολούθηση του πυρετού και η λήψη μέτρων για την μείωση του πυρετού (όπως αντιπυρετική αγωγή καθώς φαίνεται κλινικά απαραίτητη) συνιστώνται σε νεαρά παιδιά (δηλαδή έως περίπου την ηλικία 6 ετών) μετά από κάθε εμβολιασμό.

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με εμβόλιο που περιέχει AS03 και περιέχει HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών και πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ενήλικες ηλικίας άνω των 80 ετών.

Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας, ανοσογονικότητας ή αποτελεσματικότητας τα οποία να υποστηρίζουν την δυνατότητα εναλλαγής του Ageranrix με άλλα πανδημικά εμβόλια με αντιγόνο H1N1.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένα πάνω στη συγχρόνηση ενός εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας με μη-ανοσοενισχυμένο εποχικό εμβόλιο κατά της γρίπης (Fluarix, εμβόλιο τύπου split) σε υγιείς ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών δεν έδειξαν αξιολογη παρέμβαση στην ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1v. Η ανοσιακή απάντηση στο Fluarix ήταν ικανοποιητική.

Η συγχρόνηση δεν συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά τοπικών ή συστηματικών αντιδράσεων σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο του εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1v.

Συνεπώς τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το Ageranrix μπορεί να συγχρηγηθεί με μη ανοσοενισχυμένα εποχικά εμβόλια κατά της γρίπης (οι ενέσεις να γίνονται σε αντίθετα άκρα).

Δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση μη ανοσοενισχυμένου εποχικού εμβολίου κατά της γρίπης (Fluarix, εμβόλιο με αδρανοποιημένο ιό) τρεις εβδομάδες πριν από μια δόση εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε υγιείς ενήλικες άνω των 60 ετών, δεν έδειξαν καμία αξιολογη παρεμβολή στην ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1v. Συνεπώς τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το Ageranrix μπορεί να χορηγηθεί τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση μη ανοσοενισχυμένων εποχικών εμβολίων κατά της γρίπης.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συγχρόνηση του Ageranrix με άλλα εμβόλια.

Εάν υπάρχει σκέψη για συγχρόνηση με άλλο εμβόλιο, οι ενέσεις πρέπει να γίνονται σε διαφορετικά άκρα του σώματος. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να ενταθούν.

Η ανοσολογική απόκριση μπορεί να είναι μειωμένη εάν ο ασθενής υποβάλλεται σε ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Μετά από εμβολιασμό κατά της γρίπης, μπορεί να παρατηρηθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ορολογικές δοκιμασίες με τη μέθοδο ELISA για την ανίχνευση του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας-1 (HIV-1), του ιού της Ηπατίτιδας C και ιδιαίτερα, του HTLV-1. Σε τέτοιες περιπτώσεις η μέθοδος ανοσοαποτύπωσης Western blot είναι αρνητική. Αυτά τα παροδικά ψευδώς θετικά αποτελέσματα πιθανόν να οφείλονται στην παραγωγή IgM ως αντίδραση στο εμβόλιο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα για τη χρήση του Ageranrix κατά την κύηση.

Δεδομένα από εγκύους που έχουν εμβολιαστεί με διαφορετικά αδρανοποιημένα μη ανοσοενισχυμένα εποχικά εμβόλια δεν καταδεικνύουν δυσπλασίες ή εμβρυική ή νεογνική τοξικότητα.

Μελέτες σε ζώα με το Ageranrix δεν κατέδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Μπορεί να γίνει σκέψη για χρήση του Ageranrix κατά τη διάρκεια της κύησης εάν αυτό κριθεί απαραίτητο, λαμβάνοντας υπόψη τις επίσημες συστάσεις.

Το Ageranrix μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες Ενέργειες» μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κλινικές δοκιμές

Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Κλινικές μελέτες έχουν εκτιμήσει την επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε περίπου 4.500 άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω, τα οποία έλαβαν μια μορφή του Ageranrix που περιείχε 3,75 μικρογραμμάρια HA προερχόμενη από το στέλεχος A/Indonesia/5/2005 (H5N1).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: λεμφαδενοπάθεια

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: αϋπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: κεφαλαλγία

Όχι συχνές: ζάλη, παραισθησία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: ίλιγγος

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: ναυτία, διάρροια

Όχι συχνές: κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσπεψία, στομαχική δυσφορία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: εφίδρωση

Όχι συχνές: κνησμός, εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Πολύ συχνές: άλγος στις αρθρώσεις, άλγος στους μύς

Όχι συχνές: οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, αυχενικό άλγος, μυϊκοί σπασμοί, άλγος στα άκρα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση

Συχνές: ερυθρότητα της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, πυρετός, ρίγη

Όχι συχνές: αντιδράσεις της θέσης ένεσης (όπως μώλωπες, σκλήρυνση, κνησμός, αίσθημα θερμότητας), εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κακουχία

Επιπρόσθετα δεδομένα αντιδραστικότητας είναι διαθέσιμα από κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα διαφορετικών ηλικιακών ομάδων άνω των 6 μηνών τα οποία έλαβαν εμβολίο που περιέχει AS03 και περιέχει HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι τα ακόλουθα:

Ενήλικες

Σε μια κλινική μελέτη η οποία αξιολόγησε την αντιδραστικότητα της πρώτης δόσης 0,5ml ενός εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας σε υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-60 (N=120) και άνω των 60 ετών (N=120) η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ ηλικιακών ομάδων, εκτός από την ερυθρότητα (πιο συχνή σε άτομα ηλικίας >60 ετών) και τα ρίγη και την εφίδρωση (πιο συχνά σε άτομα ηλικίας 18-60 ετών).

Σε μια κλινική μελέτη η οποία αξιολόγησε την ανοσοαντιδραστικότητα σε υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-60 ετών οι οποίοι έλαβαν δυο δόσεις 0,5ml του εμβολίου (με διαφορά 21 ημερών) που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας, μετά τη δεύτερη δόση αναφέρθηκαν υψηλότερα ποσοστά γενικότερα αναφερόμενων συμπτωμάτων (όπως κόπωση, κεφαλαλγία, αρθραλγία, ρίγος, εφίδρωση και πυρετός) συγκριτικά με τη πρώτη δόση.

Παιδιά ηλικίας 10-17 ετών

Σε μια κλινική μελέτη η οποία εκτίμησε την ανοσοαντιδραστικότητα στα παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία έλαβαν δυο δόσεις 0,5 ml του εμβολίου (με διαφορά 21 ημερών) που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη ανοσοαντιδραστικότητα μετά τη δεύτερη δόση συγκριτικά με την πρώτη δόση.

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό και ρίγη αναφέρθηκαν σε υψηλότερα ποσοστά συγκριτικά με τα ποσοστά από μελέτες με εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H5N1 που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας,

Παιδιά ηλικίας 3-9 ετών

Μια κλινική μελέτη εκτίμησε την ανοσοαντιδραστικότητα σε παιδιά ηλικίας 3 έως 5 και 6 έως 9 ετών τα οποία έλαβαν είτε μια πλήρη είτε μισή δόση εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1 που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας, η συχνότητα εμφάνισης των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σύμφωνα με τον πίνακα:.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	3-5 έτη	6-9 έτη
Άλγος	60.0%	63.1%
Ευθρότητα	26.7%	23.1%
Οίδημα	21.7%	23.1%
Ρίγος	13.3%	10.8%
Εφίδρωση	10.0%	6.2%
Πυρετός >38°C	10.0%	4.6%
Πυρετός >39°C	1.7%	0.0%
Διάρροια	5.0%	NA
Υπνηλία	23.3%	NA
Ευερεθιστότητα	20.0%	NA
Απώλεια της όρεξης	20.0%	NA
Αρθραλγία	NA	15.4%

Μυαλγία	NA	16.9%
Κόπωση	NA	27.7%
Συμπτώματα από το γαστρεντερικό	NA	13.8%
Κεφαλαλγία	NA	21.5%

NA= Δεν υπάρχουν δεδομένα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προς το παρόν για την ανοσοαντιδραστικότητα μετά τη δεύτερη μισή δόση ενηλίκων (δηλ. 0,25ml) εμβολίου που περιέχει AS03 και περιέχει HA από H1N1 που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας, σε παιδιά ηλικίας 3 έως 9 ετών. Ωστόσο, σε μια άλλη κλινική μελέτη η οποία εκτίμησε την ανοσοαντιδραστικότητα σε παιδιά ηλικίας 3 έως 9 ετών τα οποία έλαβαν δυο δόσεις ενηλίκων (δηλ. 0.5 ml) ψ ενός εμβολίου που περιέχει AS03 και περιέχει HA από H1N1 που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας, υπήρξε αύξηση στην τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης και των γενικών συμπτωμάτων μετά τη δεύτερη δόση συγκριτικά με την πρώτη δόση.

Παιδιά ηλικίας 6 – 35 μηνών

Σε μια κλινική μελέτη η οποία αξιολόγησε την αντιδραστικότητα σε παιδιά ηλικίας 6 έως 35 μηνών τα οποία έλαβαν τη μισή δόση ενηλίκων (δηλαδή 0,25 ml) (με διαφορά 21 ημερών) εμβολίου που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας παρατηρήθηκε αύξηση των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης και των γενικών συμπτωμάτων μετά τη δεύτερη δόση, συγκριτικά με την πρώτη δόση ιδιαίτερα στη συχνότητα εμφάνισης του πυρετού από τη μασχαλιαία χώρα ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Η συνολική συχνότητα ανά δόση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σύμφωνα με τον πίνακα:

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Μετά την δόση 1	Μετά τη δόση 2
Πόνος	31,4%	41,2%
Ερυθρότητα	19,6%	29,4%
Οίδημα	15,7%	23,5%
Πυρετός ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) από τη μασχαλιαία χώρα	5,9%	43,1%
Πυρετός ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) από τη μασχαλιαία χώρα	0,0%	3,9%
Υπνηλία	7,8%	35,3%
Ευερεθιστότητα	21,6%	37,3%
Απώλεια όρεξης	9,8%	39,2%

Η ανοσοαντιδραστικότητα αξιολογήθηκε επίσης σε υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-60 ετών οι οποίοι έλαβαν πρώτη δόση 0,5ml είτε Arepanrix (H1N1) (N=167) ή εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας (N=167). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια ανάμεσα στις δύο ομάδες.

- Παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας

Επιπλέον των ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές, τα ακόλουθα αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αναφυλαξία, αλλεργικές αντιδράσεις

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πυρετικοί σπασμοί

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αγγειοοίδημα, γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις, κνίδωση

Τριδύναμα εμβόλια που χρησιμοποιούνται κατά τις περιόδους μεταξύ των πανδημιών

Στην παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία τριδύναμων εμβολίων που χρησιμοποιούνται κατά τις περιόδους μεταξύ των πανδημιών, έχουν αναφερθεί επίσης οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σπάνιες:

Νευραλγία, παροδική θρομβοπενία.

Πολύ σπάνιες:

Αγγειίτιδα με παροδική νεφρική συμμετοχή.

Νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλομυελίτιδα, νευρίτιδα και σύνδρομο Guillain Barré.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει θειομερσάλη (μια οργανική, υδραργυρική ένωση) ως συντηρητικό και, συνεπώς, είναι πιθανό να εμφανιστούν αντιδράσεις ευαισθητοποίησης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εμβόλια γρίπης, κωδικός ATC J07BB02.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα ανασκοπεί σε τακτική βάση κάθε νέα πληροφορία για αυτό το φάρμακο και η παρούσα ΠΧΠ θα ενημερώνεται όπως είναι απαραίτητο.

Μια κλινική μελέτη με το Ageranrix (H1N1) παρέχει περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα, τα οποία ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης των 0,5ml σε υγιείς ενήλικους ηλικίας 18-60 ετών.

Κλινικές μελέτες με εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1ν που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας αυτή την περίοδο παρέχουν:

- Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση μιας μονής δόσης σε υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-79 ετών.
- Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν μετά τη χορήγηση δυο δόσεων σε υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-60 ετών.
- Πολύ περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση μιας μονής δόσης σε υγιείς ενήλικες ηλικίας άνω των 80 ετών.
- Περιορισμένα δεδομένα ανοσογονικότητας ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά από τη χορήγηση μιας μονής δόσης του 0,25ml ή του 0,5 ml σε υγιή παιδιά ηλικίας 10-17 ετών.
- Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας μετά τη χορήγηση 0,25ml ή δυο δόσεις του 0,5ml σε υγιή παιδιά ηλικίας 10-17 ετών.

- Πολύ περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά την εφάπαξ χορήγηση της μισής δόσης των ενηλίκων (δηλ. 0,25 ml) σε υγιή παιδιά ηλικίας 6-9ετών.
- Πολύ περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν τρεις εβδομάδες μετά την εφάπαξ χορήγηση της μισής δόσης των ενηλίκων (δηλ. 0,25 ml) σε υγιή παιδιά ηλικίας 6-35μηνών.

Κλινικές μελέτες με μια μορφή του Arepanrix που περιέχει 3,75 μg HA προερχόμενης από το στέλεχος A/Indonesia/05/2005 (H5N1) παρέχουν επιπρόσθετα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας σε υγιείς ενήλικους, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων.

Ανοσολογική απάντηση στο Arepanrix (H1N1) σε ενήλικες ηλικίας 18-60 ετών:

Σε μία κλινική μελέτη που αξιολόγησε την ανοσογονικότητα σε υγιή άτομα ηλικίας 18-60 ετών που έλαβαν είτε Arepanrix (H1N1) (N=167) ή εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας (N=167), οι απαντήσεις με αντισώματα έναντι HA 21 ημέρες μετά από την πρώτη δόση ήταν οι ακόλουθες:

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος ιού παρόμοιου με A/California/7/2009 (H1N1)v	
	Arepanrix (H1N1) N=164)	Εμβόλιο που περιέχει AS03 και περιέχει HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας N=164
Ποσοστό οροπροστασίας ¹	100%	97,6%
Ποσοστό ορομετατροπής ²	97,6%	93,9%
Συντελεστής ορομετατροπής ³	41,5	32,0

¹ ποσοστό οροπροστασίας: ποσοστό ατόμων με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq 1:40$,

² ποσοστό ορομετατροπής: ποσοστό ατόμων είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό,

³ συντελεστής ορομετατροπής: λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού.

Ανοσολογική απάντηση στο εμβόλιο που περιέχει AS03 και HA από H1N1v που παρασκευάστηκε με χρήση διαφορετικής διαδικασίας

Ενήλικες ηλικίας 18-60 ετών

Σε δυο κλινικές μελέτες (D-Pan H1N1-007 και D-Pan H1N1-008) οι οποίες αξιολόγησαν την ανοσοαντιδραστικότητα σε υγιή άτομα ηλικίας 18-60 ετών οι απαντήσεις των αντισωμάτων έναντι HA ήταν οι ακόλουθες:

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος ιού παρόμοιου με A/California/7/2009 (H1N1)v					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 ημέρες μετά τη 1 ^η δόση		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση		21 ημέρες μετά τη 1 ^η δόση	
	Συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στην μελέτη N=60	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων N=120	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού

	[95% CI]	N=37 [95% CI]	N=59 [95% CI]	ού N=37 [95% CI]	[95% CI]	N=76 [95% CI]
Ποσοστό οροπροστασίας 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]
Ποσοστό ορομετατροπής 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]
Συντελεστής ορομετατροπής ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43 53,16]	50,73 [37,84 68,02]

¹ποσοστό οροπροστασίας: ποσοστό ασθενών με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq 1:40$,

²ποσοστό ορομετατροπής: ποσοστό ασθενών είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό,

³συντελεστής ορομετατροπής: λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού.

Ηλικιωμένοι (>60 ετών)

Η μελέτη D-Pan H1N1-008 εκτίμησε την ανοσογονικότητα σε υγιή άτομα (N=120) ηλικίας > 60 ετών (κατανομημένα σε εύρη από 61 έως 70, 71 έως 80 και >80 ετών). Οι απαντήσεις των αντισωμάτων έναντι HA 21 ημέρες μετά την πρώτη δόση ήταν οι ακόλουθες:

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος ιού παρόμοιου με A/California/7/2009 (H1N1)v					
	61-70 έτη		71-80 έτη		>80 έτη	
	Συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στην μελέτη N=75 [95% CI]	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού N=43 [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων N=40 [95% CI]	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού N=23 [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων N=5 [95% CI]	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού N=3 [95% CI]
Ποσοστό οροπροστασίας ¹	88,0% [78,4 94,4]	81,4% [66,6 91,6]	87,5% [73,2 95,8]	82,6% [61,2 95,0]	80,0% [28,4 99,5]	66,7% [9,4 99,2]
Ποσοστό ορομετατροπής ²	80,0% [69,2 88,4]	81,4% [66,6 91,6]	77,5% [61,5 89,2]	82,6% [61,2 95,0]	80,0% [28,4 99,5]	66,7% [9,4 99,2]
Συντελεστής ορομετατροπής ³	13,5 [10,3 17,7]	20,3 [13,94 28,78]	13,5 [8,6 21,1]	20,67 [11,58 36,88]	18,4 [4,3 78,1]	17,95 [0,55 582,25]

¹ποσοστό οροπροστασίας: ποσοστό ασθενών με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq 1:40$,

²ποσοστό ορομετατροπής: ποσοστό ασθενών είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό,

³συντελεστής ορομετατροπής: λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού.

Παιδιά ηλικίας 10-17 ετών

Δυο κλινικές μελέτες εκτίμησαν την ανοσογονικότητα μισής δόσης (0,25ml) και μιας πλήρους δόσης (0.5 ml) ενηλίκων σε υγιή παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών. Οι απαντήσεις των αντισωμάτων έναντι HA 21 ημέρες μετά την πρώτη δόση ήταν οι ακόλουθες:

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος ιού παρόμοιου με A/California/7/2009 (H1N1)v			
	Μισή δόση		Πλήρης δόση	
	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων N=58 [95% CI]	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού N=38 [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων N=97 [95% CI]	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού N=61 [95% CI]
Ποσοστό οροπροστασίας	98.3% [90.8;100]	97.4% [86.2;99.9]	100% [96.3;100]	100% [94.1;100]
Ποσοστό ορομετατροπής ²	96.6% [88.1;99.6]	97.4% [86.2;99.9]	96.9% [91.2;99.4]	100% [94.1;100]
Συντελεστής ορομετατροπής ³	46.7 [34.8;62.5]	67.0 [49.1;91.3]	69.0 [52.9;68.4]	95.8 [78.0;117.7]

¹ποσοστό οροπροστασίας: ποσοστό ασθενών με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq 1:40$,

²ποσοστό ορομετατροπής: ποσοστό ασθενών είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό,

³συντελεστής ορομετατροπής: λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού.

Παιδιά ηλικίας 3 έως 9 ετών

Σε μια κλινική μελέτη στην οποία παιδιά ηλικίας 3 έως 9 ετών έλαβαν μισή δόση ενηλίκων (0.25 ml) του AS03-ανοσοενισχυμένου εμβολίου το οποίο περιέχει 3.75 μ g HA προερχόμενης από στέλεχος ιού παρόμοιου με A/California/7/2009 (H1N1)v, η απάντηση με αντισώματα έναντι HA 21 ημέρες μετά την αρχική δόση ήταν η ακόλουθη:

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος ιού παρόμοιου με A/California/7/2009 (H1N1)v			
	3-5 έτη		6-9 έτη	
	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων N=30 [95% CI]	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού N=27 [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων N=30 [95% CI]	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού N=29 [95% CI]
Ποσοστό οροπροστασίας ¹	100% [88.4;100]	100% [87.2;100]	100% [88.4;100]	100% [88.1;100]
Ποσοστό ορομετατροπής ²	100% [88.4;100]	100% [87.2;100]	100% [88.4;100]	100% [88.1;100]
Συντελεστής ορομετατροπής ³	32.4 [25.4;41.2]	36.4 [29.1;45.4]	36.3 [28.0;47.2]	37.4 [28.7;48.7]

¹ποσοστό οροπροστασίας: ποσοστό ασθενών με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq 1:40$,

²ποσοστό ορομετατροπής: ποσοστό ασθενών είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό,

³συντελεστής ορομετατροπής: λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού.

Παιδιά ηλικίας 6-35 μηνών

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 35 μηνών (στρωματοποιημένα στις ηλικιακές ζώνες 6 έως 11, 12 έως 23 και 24-35 μηνών) οι απαντήσεις με αντισώματα έναντι HA 21 ημέρες μετά από την πρώτη και μια δεύτερη μισή δόση ενηλίκων (δηλ. 0.25 ml) ήταν ως εξής:

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος ιού παρόμοιου με A/California/7/2009 (H1N1) _v						
	6-11 μήνες			12-23 μήνες ⁴		24-35 μήνες ⁴	
	Μετά τη δόση 1	Μετά τη δόση 2	Μετά τη δόση 1	Μετά τη δόση 1	Μετά τη δόση 2	Μετά τη δόση 1	Μετά τη δόση 2
	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων [95% CI]	Άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων [95% CI]	Συνολικός αριθμός συμπεριληφθέντων ατόμων [95% CI]
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Ποσοστό οροπροστασίας ¹	100% [80.5; 100]	100% [80.5; 100]	100% [76.8;100]	100% [80.5; 100]	100% [79.4; 100]	100% [79.4; 100]	100% [80.5; 100]
Ποσοστό ορομετατροπής ²	94.1% [71.3; 99.9]	100% [80.5; 100]	100% [76.8;100]	100% [80.5; 100]	100% [79.4; 100]	100% [79.4; 100]	100% [80.5; 100]
Συντελεστής ορομετατροπής ³	44.4 [24.1; 81.5]	221.9 [102.6; 480.2]	70.67 [51.91;96.20]	76.9 [55.7; 106.1]	378.0 [282.0; 506.7]	53.8 [40.7; 71.1]	409.1 [320.7; 521.9]

¹ποσοστό οροπροστασίας: ποσοστό ασθενών με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq 1:40$,

²ποσοστό ορομετατροπής: ποσοστό ασθενών είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό,

³συντελεστής ορομετατροπής: λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού.

⁴ όλα τα άτομα με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού

Η κλινική συσχέτιση του τίτλου αναστολής της αιμοσυγκολλητίνης (HI) $\geq 1:40$ στα παιδιά δεν είναι γνωστή.

Ανάλυση ενός υποσυνόλου 36 ατόμων ηλικίας 6 μηνών έως 35 μηνών έδειξε ότι 80.6 % είχαν 4πλάσια αύξηση των αντισωμάτων ουδετεροποίησης στον ορό 21 ημέρες μετά τη πρώτη δόση (66.7 % σε 12 άτομα ηλικίας 6 έως 11 μηνών, 91.7 % σε 12 άτομα ηλικίας 12 έως 23 μηνών και 83.3 % σε 12 άτομα ηλικίας 24 έως 35 μηνών).

Ανοσολογική απάντηση σε μορφή του Arepanrix που περιέχει 3,75 μ g HA προερχόμενης από το στέλεχος A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Τρεις κλινικές μελέτες αξιολόγησαν την ανοσογονικότητα μιας μορφής του Arepanrix που περιέχει 3,75 μ g HA προερχόμενης από το στέλεχος A/Indonesia/05/2005 (H5N1) σε άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω που ακολούθησαν πρόγραμμα 0, 21 ημερών.

Σε μια μελέτη συνέπειας, οι ανοσολογικές απαντήσεις έναντι του αντισώματος αιμοσυγκολλητίνης (αντί-HA) είκοσι μία ημέρες και έξι μήνες μετά από τη δεύτερη δόση, ήταν οι ακόλουθες:

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος A/Indonesia/5/2005			
	18-60 ετών		>60 ετών	
	Ημέρα 42 N=1.488	Ημέρα 180 N=353	Ημέρα 42 N=479	Ημέρα 180 N=104
Ποσοστό οροπροστασίας ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Ποσοστό ορομετατροπής ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Συντελεστής ορομετατροπής ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ποσοστό οροπροστασίας (δηλ. ποσοστό ατόμων με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq 1:40$),

²ποσοστό ορομετατροπής: (δηλ. ποσοστό ατόμων είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό),

³συντελεστής ορομετατροπής: (δηλ. λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού).

Είκοσι μία ημέρες μετά τη δεύτερη δόση, επιτεύχθηκε τετραπλάσια αύξηση των τίτλων εξουδετερωτικών αντισωμάτων ορού έναντι του στελέχους A/Indonesia/5/2005 στο 94,4% των ατόμων ηλικίας 18-60 ετών και στο 80,4% των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών.

Σε μια άλλη κλινική μελέτη, οι απαντήσεις με αντισώματα έναντι της αιμοσυγκολλητίνης (αντί-HA) σε άτομα ηλικίας 18-64 ετών ήταν οι ακόλουθες

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος A/Indonesia/5/2005		
	Ημέρα 21 N=145	Ημέρα 42 N=145	Ημέρα 180 N=141
Ποσοστό οροπροστασίας ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Ποσοστό ορομετατροπής ²	42,1%	97,2%	54,6%
Συντελεστής ορομετατροπής ³	4,5	92,9	5,6

¹ποσοστό οροπροστασίας: ποσοστό ατόμων με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq 1:40$),

²ποσοστό ορομετατροπής: (δηλ. ποσοστό ατόμων είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό),

³συντελεστής ορομετατροπής: (δηλ. λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού).

Τετραπλάσια αύξηση στους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων ορού έναντι του στελέχους A/Indonesia/5/2005 επιτεύχθηκε στο 76,6% των ατόμων την ημέρα 21, στο 97,9% την ημέρα 42 και στο 91,5% την ημέρα 180.

Διασταυρούμενες ανοσολογικές απαντήσεις προκληθείσες από μια μορφή του A/grepanrix που περιέχει 3,75 μ g HA προερχόμενης από το στέλεχος A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Στη μελέτη συνέπειας, επιτεύχθηκε τετραπλάσια αύξηση στους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων ορού έναντι του στελέχους A/Vietnam/1194/2004 την ημέρα 42 στο 65,5% των ατόμων ηλικίας 18-60 ετών και στο 24,1% των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών.

Σε μια άλλη κλινική μελέτη, απαντήσεις αντί-HA έναντι του στελέχους A/Vietnam/1194/2004 μετά από χορήγηση μιας μορφής του Ageranrix που περιέχει 3,75 µg HA προερχόμενης από το στέλεχος A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ήταν οι ακόλουθες:

Αντίσωμα έναντι HA	Ανοσολογική απάντηση στο στέλεχος A/Vietnam/1194/2004		
	Ημέρα 21 N=145	Ημέρα 42 N=145	Ημέρα 180 N=141
Ποσοστό οροπροστασίας ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Ποσοστό ορομετατροπής ²	13,1%	62,1%	9,2%
Συντελεστής ορομετατροπής ³	1,9	7,6	1,7

¹ποσοστό οροπροστασίας: (δηλ. ποσοστό ατόμων με τίτλο αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) $\geq$ 1:40),

²ποσοστό ορομετατροπής: (δηλ. ποσοστό ασθενών είτε με αρνητικό τίτλο προ του εμβολιασμού και με προστατευτικό τίτλο $\geq$ 1:40 μετά τον εμβολιασμό ή με θετικό τίτλο προ του εμβολιασμού και τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο μετά τον εμβολιασμό),

³συντελεστής ορομετατροπής: (δηλ. λόγος του μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) μετά τον εμβολιασμό προς τον GMT προ του εμβολιασμού).

Τετραπλάσια αύξηση στους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων ορού έναντι του στελέχους A/Vietnam/1194/2004 επιτεύχθηκε στο 44,7% των ατόμων την ημέρα 21, στο 53,2% την ημέρα 42 και στο 38,3% την ημέρα 180.

Πληροφορίες από μη κλινικές μελέτες:

Η ικανότητα να επάγει προστασία έναντι ομόλογων και ετερόλογων στελεχών του εμβολίου εκτιμήθηκε εκτός κλινικού πλαισίου με το στέλεχος A/Indonesia/05/05 (H5N1) σε μοντέλο έκθεσης κουναβιών στον ιό.

- Δοκιμασία με ομόλογο πανδημικό στέλεχος H5N1 (A/Indonesia/5/05)

Σε αυτό το πείραμα προστασίας, τα κουνάβια (έξι κουνάβια/ομάδα) ανοσοποιήθηκαν ενδομυϊκώς με υποψήφιο εμβόλιο που περιείχε τρεις διαφορετικές δόσεις αντιγόνου H5N1 (7,5, 3,8 και 1,9 µg αντιγόνου HA) ανοσοενισχυμένου με τη συνήθη δόση ή τη μισή δόση AS03. Οι ομάδες ελέγχου περιλάμβαναν κουνάβια ανοσοποιημένα μόνο με ανοσοενισχυτικό και με εμβόλιο χωρίς ανοσοενισχυτικό (7,5 μικρογραμμάρια HA). Κουνάβια ανοσοποιημένα με το μη ανοσοενισχυμένο εμβόλιο για τη γρίπη H5N1 δεν προστατεύθηκαν από το θάνατο και παρουσίασαν παρόμοια ιικά φορτία στους πνεύμονες και βαθμό ιικής εξάπλωσης στην ανώτερη αναπνευστική οδό με εκείνα που παρουσίασαν κουνάβια ανοσοποιημένα μόνο με το ανοσοενισχυτικό. Αντιστρόφως, ο συνδυασμός εύρους δόσεων του αντιγόνου H5N1 με ανοσοενισχυτικό AS03 μπόρεσε να προστατεύσει από θνησιμότητα και να μειώσει τα πνευμονικά ιικά φορτία και την εξάπλωση του ιού μετά από ενδοτραχειακή δοκιμασία με ομόλογο ιό H5N1 φυσικού τύπου. Ορολογικός έλεγχος έδειξε άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα εμβόλια που επήγαγαν HI και τους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε προστατευμένα ζώα σε σχέση με ομάδες ελέγχου με αντιγόνο και ανοσοενισχυτικό.

- Δοκιμασία με ετερόλογο πανδημικό στέλεχος H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

Σε αυτό το πείραμα προστασίας, τα κουνάβια (έξι κουνάβια/ομάδα) ανοσοποιήθηκαν ενδομυϊκά με υποψήφιο εμβόλιο που περιείχε τέσσερις διαφορετικές δόσεις του αντιγόνου H5N1 (3,75, 1,5, 0,6 και 0,24 µg του αντιγόνου HA) ανοσοενισχυμένου με μισή δόση AS03. Επιπροσθέτως, μία ομάδα έξι κουναβιών ανοσοποιήθηκε με υποψήφιο εμβόλιο που περιέχει 3,75 µg H5N1 + πλήρη δόση AS03 και μία ομάδα ελέγχου συμπεριελάμβανε κουνάβια ανοσοποιημένα με μη-ανοσοενισχυμένο εμβόλιο (3,75 μικρογραμμάρια HA). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης με ετερόλογο έκθεση δείχνουν προστασία 80,7%-100% σε όλα τα ανοσοενισχυμένα υποψήφια εμβόλια σε σύγκριση με προστασία

43% με το μη ανοσοενισχυμένο εμβόλιο, γεγονός που δείχνει το όφελος της ανοσοενίσχυσης με AS03.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν εφαρμόζεται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα που ελήφθησαν με το πρότυπο εμβόλιο χρησιμοποιώντας μορφή του Ageranrix το οποίο περιέχει 3,75 μg HA προερχόμενης από το στέλεχος A/Indonesia/05/2005 (H5N1) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μίας δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοπικής ανοχής, γυναικείας γονιμότητας, τοξικότητας στην ανάπτυξη του εμβρύου και στη μεταγεννητική ανάπτυξη (έως την ολοκλήρωση της περιόδου γαλουχίας).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φιαλίδιο εναιωρήματος:

Θειομερσάλη

Χλωριούχο νάτριο (NaCl)

Όξινο φωσφορικό δινάτριο (Na_2HPO_4)

Δισόξινο φωσφορικό κάλιο (KH_2PO_4)

Χλωριούχο κάλιο (KCl)

Ύδωρ για ενέσιμα

Φιαλίδιο γαλακτώματος:

Χλωριούχο νάτριο (NaCl)

Όξινο φωσφορικό δινάτριο (Na_2HPO_4)

Δισόξινο φωσφορικό κάλιο (KH_2PO_4)

Χλωριούχο κάλιο (KCl)

Ύδωρ για ενέσιμα

Για τα ανοσοενισχυτικά, βλ. παράγραφο 2.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Μετά την ανάμειξη, το εμβόλιο πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών. Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα σε χρήση για 24 ώρες στους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μία συσκευασία περιέχει:

- μία συσκευασία με 50 φιαλίδια εναιωρήματος (γυάλινα τύπου I) των 2,5 ml με πώμα (βουτυλικό καουτσούκ).
- δύο συσκευασίες με 25 φιαλίδια γαλακτώματος (γυάλινα τύπου I) των 2,5 ml με πώμα (βουτυλικό καουτσούκ).

Ο όγκος μετά την ανάμειξη 1 φιαλιδίου εναιωρήματος (2,5 ml) με 1 φιαλίδιο γαλακτώματος (2,5 ml) αντιστοιχεί σε 10 δόσεις εμβολίου (5 ml).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Ageranrix περιλαμβάνει δύο περιέκτες:

Εναιώρημα: φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων με αντιγόνο

Γαλάκτωμα: φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων με το ανοσοενισχυτικό

Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να αναμειχθούν τα δύο συστατικά.

Οδηγίες για την ανάμειξη και τη χορήγηση του εμβολίου:

1. Πριν από την ανάμειξη των δύο συστατικών, το γαλάκτωμα (ανοσοενισχυτικό) και το εναιώρημα (αντιγόνο) πρέπει να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου. Λευκωπά ιζήματα μπορεί να παρατηρηθούν στο φιαλίδιο του εναιωρήματος. Αυτά τα ιζήματα αποτελούν μέρος της συνήθους φυσικής εμφάνισης του εναιωρήματος. Το γαλάκτωμα έχει λευκωπή εμφάνιση.
2. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανακινηθεί και να επιθεωρηθεί οπτικά για τυχόν ξένα σωματίδια (εκτός από τα λευκά ιζήματα που περιγράφονται παραπάνω) ή/και μη φυσιολογική εμφάνιση. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε κάποιο από τα παραπάνω (συμπεριλαμβανομένων σωματιδίων καουτσούκ προερχόμενων από το πώμα), απορρίψτε το εμβόλιο.
3. Το εμβόλιο αναμειγνύεται με άντληση ολόκληρου του περιεχομένου του φιαλιδίου που περιέχει το ανοσοενισχυτικό μέσω σύριγγας και προσθήκης του στο φιαλίδιο που περιέχει το αντιγόνο.
4. Μετά την προσθήκη του ανοσοενισχυτικού στο αντιγόνο, το μείγμα πρέπει να ανακινηθεί καλά. Το εμβόλιο που έχει αναμειχθεί είναι ένα λευκωπό γαλάκτωμα. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε κάποια άλλη διαφορά, απορρίψτε το εμβόλιο.
5. Ο όγκος του φιαλιδίου Ageranrix μετά την ανάμειξη είναι τουλάχιστον 5 ml. Το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).
6. Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται πριν από κάθε χορήγηση και να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν ξένα σωματίδια ή/και μη φυσιολογική εμφάνιση. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε κάποιο από τα παραπάνω (συμπεριλαμβανομένων σωματιδίων καουτσούκ προερχόμενων από το πώμα), απορρίψτε το εμβόλιο.
7. Κάθε δόση εμβολίου του 0,5 ml (πλήρης δόση) ή του 0,25 ml (μισή δόση) αντλείται σε μια σύριγγα για ένεση και χορηγείται ενδομυϊκά.
8. Μετά την ανάμειξη, χρησιμοποιείτε το εμβόλιο εντός 24 ωρών. Το αναμεμιγμένο εμβόλιο μπορεί είτε να φυλαχθεί σε ψυγείο (2°C - 8°C) είτε σε θερμοκρασία δωματίου η οποία δε θα ξεπερνά τους 25°C. Εάν το αναμεμιγμένο εμβόλιο φυλάσσεται σε ψυγείο, θα πρέπει να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από κάθε άντληση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.