

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arepanrix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H1N1)v (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z adiuwantem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po zmieszaniu, 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy zawierający antygen*, co odpowiada:

A/California/7/2009 (H1N1) wariant wirusa (X-179A) 3,75 mikrograma**

* namnażany w zarodkach kurzych

** hemaglutynina

Szczepionka odpowiada zaleceniom WHO i decyzji UE dotyczącym pandemii.

Adiuwant AS03 zawierający skwalen (10,69 miligrama), DL- α - tokoferol (11,86 miligrama) i polisorbat 80 (4,86 miligrama).

Po zmieszaniu zawiesiny z emulsją w fiolce powstaje wielodawkowe opakowanie szczepionki. Liczba dawek w fiolce patrz punkt 6.5.

Substancje pomocnicze: szczepionka zawiera 5 mikrogramów tiomersalu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań.

Zawiesina jest półprzezroczystym, białawym, lekko opalizującym płynem, w którym może tworzyć się lekki osad.

Emulsja jest białawym, jednorodnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w sytuacji oficjalnie ogłoszonej pandemii (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Szczepionka przeciw grypie pandemicznej powinna być stosowana zgodnie z Oficjalnymi Zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania biorą pod uwagę dostępne dane pochodzące z:

- toczących się badań klinicznych z udziałem zdrowych osób, które otrzymały jedną dawkę szczepionki Arepanrix (H1N1)

- badań klinicznych z udziałem zdrowych osób (w tym osób w podeszłym wieku), które otrzymały dwie dawki wersji szczepionki Arepanrix zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny (HA) pochodzącej z A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

Dane pochodzą również z:

- toczących się badań klinicznych z udziałem zdrowych osób, które otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym
- badań klinicznych z udziałem zdrowych osób, które otrzymały dwie dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę pochodzącą ze szczepu H5N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym.

Dla niektórych grup wiekowych istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych (osoby dorosłe w wieku 60-79 lat i dzieci w wieku od 10 do 17 lat), bardzo ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych (osoby dorosłe w wieku 80 lat i starsze, dzieci w wieku od 6 miesięcy do 9 lat) uzyskane po zastosowaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę pochodzącą ze szczepu H5N1 lub z wariantu szczepu H1N1 otrzymanych w innym procesie produkcyjnym, jak wyszczególniono w punktach 4.4, 4.8 i 5.1 lub brak danych (dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy).

Dorośli w wieku od 18 do 60 lat

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym dniu.

Z danych dotyczących immunogenności uzyskanych podczas badań klinicznych trzy tygodnie po podaniu szczepionki Arepanrix (H1N1) wynika, że pojedyncza dawka szczepionki może być wystarczająca.

Jeżeli druga dawka zostanie podana, odstęp między pierwszą a drugą dawką powinien wynosić przynajmniej trzy tygodnie.

Dorośli (> 60 lat)

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym dniu.

Z danych dotyczących immunogenności uzyskanych w czasie badań klinicznych trzy tygodnie po podaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym wynika, że pojedyncza dawka szczepionki może być wystarczająca.

Dzieci i młodzież w wieku od 10 do 17 lat

Z danych dotyczących immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym wynika, że dawkowanie może być zgodne z zaleceniami dla osób dorosłych.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 9 lat

Jedna dawka 0,25 ml w wybranym dniu.

Wstępne dane dotyczące immunogenności uzyskane po zastosowaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym u ograniczonej liczby dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy pokazują, że istnieje dodatkowa odpowiedź immunologiczna na drugą dawkę 0,25 ml podaną po okresie trzech tygodni.

W przypadku podania drugiej dawki szczepionki należy wziąć pod uwagę informacje przedstawione w punktach 4.4, 4.8 i 5.1.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy

W tej grupie wiekowej szczepienie nie jest obecnie zalecane.

Zaleca się, aby osoby, które otrzymują pierwszą dawkę szczepionki Arepanrix, zakończyły cykl szczepienia również szczepionką Arepanrix (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Szczepienie należy wykonywać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe, najlepiej w mięsień naramienny lub w przednio-boczną część uda (zależnie od masy mięśnia).

4.3 Przeciwwskazania

Wcześniejsze występowanie reakcji anafilaktycznej (tzn. zagrażającej życiu) po którymkolwiek ze składników lub śladowych ilościach zanieczyszczeń (np. białko jaj, białko kurze, albumina jaja kurzego, formaldehyd, dezoksycholan sodu) zawartych w szczepionce. Jeśli szczepienie uważa się za konieczne, sprzęt do resuscytacji powinien być łatwo dostępny w razie potrzeby.

Patrz punkt 4.4 w celu uzyskania informacji o specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom ze znaną nadwrażliwością (inną, niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych, tiomersal lub zanieczyszczenia (białko jaj, białko kurze, albumina jaja kurzego, formaldehyd, dezoksycholan sodu).

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w formie iniekcji należy zapewnić możliwość natychmiastowego leczenia i nadzoru medycznego w razie rzadko występującej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

U pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją szczepienie należy przełożyć, jeśli pozwala na to sytuacja w czasie pandemii.

Szczepionki Arepanrix nie wolno w żadnym wypadku podawać donaczyniowo.

Brak danych dotyczących podawania szczepionki Arepanrix podskórnie. Dlatego pracownicy ochrony zdrowia powinni ocenić korzyści i potencjalne ryzyko wynikające z podawania szczepionki osobom ze stwierdzoną trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krwi, które mogłyby stanowić przeciwwskazanie do podania domięśniowego, o ile potencjalna korzyść przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionek z adiuwantem AS03 przed lub po innych typach szczepionek przeciw grypie przeznaczonych do stosowania prepanidemicznego lub w czasie pandemii.

Odpowiedź poszczepienna u pacjentów z endogenną lub jatrogenną immunosupresją może być osłabiona.

Ochronna odpowiedź immunologiczna może nie wystąpić u wszystkich zaszczepionych (patrz punkt 5.1).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności pochodzących z badań klinicznych z użyciem szczepionki Arepanrix lub innej szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych, w których szczepionkę Arepanrix z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym podano zdrowym dzieciom w wieku od 10 do 17 lat, bardzo ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych, w których szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym podano zdrowym dzieciom w wieku od 6 do 35

miesiące oraz ograniczone dane pochodzące z badania prowadzonego z użyciem wersji szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą ze szczepu H5N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym u dzieci w wieku od 3 do 9 lat.

Bardzo ograniczone dane uzyskane po zastosowaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy (N=51), które otrzymały dwie dawki po 0,25 ml (połowa dawki stosowanej u osób dorosłych) w odstępie trzech tygodni wskazują zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz stanów ogólnych (patrz punkt 4.8). W szczególności odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka (temperatura pachowa $\geq 38^{\circ}\text{C}$) może ulec znacznemu zwiększeniu po podaniu drugiej dawki. Dlatego też monitorowanie temperatury i stosowanie środków mających na celu obniżenie gorączki (takich jak leki przeciwgorączkowe, których podanie wydaje się klinicznie konieczne) jest zalecane u małych dzieci (na przykład dzieci w wieku do około 6 roku życia) po każdym szczepieniu.

Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych, w których szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym zastosowano u osób dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u dorosłych w wieku powyżej 80 lat.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności, które potwierdzają możliwość zastąpienia szczepionki Arepanrix inną pandemiczną szczepionką H1N1.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Z uzyskanych danych dotyczących jednoczesnego podania szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym oraz szczepionki przeciw grypie sezonowej (Fluarix, rozszczepiony wirion, bez adiuwantu) osobom dorosłym w wieku powyżej 60 lat nie wynika znaczący wpływ na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym. Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Fluarix była zadowalająca.

Jednoczesne podanie nie było związane z wyższymi wskaźnikami miejscowych lub systemowych reakcji w porównaniu z sytuacją, gdy szczepionka z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym została podana osobno.

W związku z tym dane wskazują, iż szczepionka Arepanrix może być podawana jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej (iniekcje wykonane w przeciwnielegle kończyny).

Z uzyskanych danych dotyczących sytuacji, w której podano szczepionkę przeciw grypie sezonowej, bez adiuwantu (Fluarix, rozszczepiony wirion) trzy tygodnie przed podaniem dawki szczepionki Arepanrix (H1N1) z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym zdrowym osobom dorosłym w wieku powyżej 60 lat nie wynika znaczący wpływ na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym. Z danych tych wynika, że szczepionka Arepanrix może być podawana również trzy tygodnie po podaniu szczepionki przeciw grypie sezonowej, nie zawierającej adiuwantu.

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania szczepionki Arepanrix z innymi szczepionkami.

Jeśli jest rozważane jednoczesne zastosowanie innej szczepionki, szczepienia należy wykonać w różne kończyny. Trzeba zaznaczyć, że w takim przypadku działania niepożądane mogą być nasilone.

Odpowiedź immunologiczna może być osłabiona, jeśli pacjent jest leczony lekami immunosupresyjnymi.

Po szczepieniu przeciw grypie mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych przeprowadzonych metodą ELISA na obecność przeciwciał przeciw ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności-1 (HIV-1), wirusowi zapalenia wątroby typu C, a szczególnie przeciw HTLV-1. W takich przypadkach wynik otrzymany metodą Western Blot jest negatywny. Przejściowe występowanie fałszywie dodatnich wyników może być spowodowane obecnością przeciwciał IgM wytwarzanych po podaniu szczepionki.

4.6 Ciąża i laktacja

Obecnie brak danych dotyczących stosowania szczepionki Arepanrix w czasie ciąży. Dane pochodzące od ciężarnych kobiet, zaszczepionych inną, sezonową inaktywowaną szczepionką, nie zawierającą adiuwantu, nie potwierdzają występowania deformacji lub toksyczności u zarodków lub noworodków.

Badania na zwierzętach przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Arepanrix nie potwierdzają toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Zastosowanie szczepionki Arepanrix w czasie ciąży może zostać rozważone, jeżeli uważa się je za konieczne, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Szczepionkę Arepanrix można stosować u kobiet w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

- Badania kliniczne

Zgłaszane działania niepożądane wymienione są według częstości ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

W badaniach klinicznych oceniano częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej u około 4,500 osób w wieku 18 lat i powyżej, które otrzymały wersję szczepionki Arepanrix zawierającą 3,75 µg hemagglutyniny (HA) pochodzącej ze szczepu A/Indonesja/5/2006 (H5N1).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: limfadenopatia

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka

Niezbyt często: ból brzucha, wymioty, niestrawność, dolegliwości żołądkowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wzmożona potliwość

Niezbyt często: świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów, bóle mięśni

Niezbyt często: ból pleców, zeszywnienie mięśniowo-szkieletowe, ból szyi, skurcze mięśni, ból kończyn

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie

Często: zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze

Niezbyt często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak zasinienie, stwardnienie, świąd, zwiększenie ciepłoty), osłabienie, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie

Dodatkowe dane dotyczące reaktogenności są dostępne z badań klinicznych przeprowadzonych u osób z różnych grup wiekowych, w wieku od 6 miesięcy wzwyż, które otrzymały szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym. Dostępne są następujące dane:

Dorośli

W badaniu klinicznym oceniano reaktogenność u zdrowych osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat (N=120) oraz powyżej 60 lat (N=120), którym podano pierwszą dawkę 0,5 ml szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym. Częstość występowania działań niepożądanych obserwowana w obu grupach wiekowych była podobna, z wyjątkiem zaczerwienienia, które występowało częściej w grupie osób powyżej 60 roku życia; dreszcze i wzmożona potliwość występowały z większą częstością w grupie wiekowej od 18 do 60 lat.

W innym badaniu klinicznym oceniano reaktogenność u zdrowych osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, które otrzymały dwie dawki 0,5 ml szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym (w odstępie 21 dni). Po podaniu drugiej dawki obserwowano wyższą częstość występowania głównych objawów niepożądanych (takich jak zmęczenie, ból głowy, bóle stawów, dreszcze, potliwość i gorączka) w porównaniu do sytuacji po podaniu pierwszej dawki.

Dzieci w wieku od 10-17 lat

W innym badaniu klinicznym oceniano reaktogenność u dzieci w wieku od 10 do 17 lat, które otrzymały dwie dawki 0,5 ml szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym (w odstępie 21 dni). Po podaniu drugiej dawki szczepionki nie zaobserwowano wzrostu reaktogenności w porównaniu do tej zgłaszanej podczas badań z zastosowaniem składu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) pochodzącą ze szczepu H5N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym.

Dzieci w wieku od 3 do 9 lat

W badaniu klinicznym oceniano reaktogenność u dzieci w wieku od 3 do 5 oraz od 6 do 9 lat, które otrzymały połowę dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym (tj. 0,25 ml). Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu pierwszej dawki wyglądała następująco:

Działanie niepożądane	3-5 lat	6-9 lat
Ból	60,0%	63,1%
Zaczerwienienie	26,7%	23,1%
Obrzęk	21,7%	23,1%
Dreszcze	13,3%	10,8%
Potliwość	10,0%	6,2%
Gorączka >38°C	10,0%	4,6%
Gorączka >39°C	1,7%	0,0%
Biegunka	5,0%	Nd
Senność	23,3%	Nd
Drażliwość	20,0%	Nd
Utrata apetytu	20,0%	Nd
Bóle stawów	Nd	15,4%
Bóle mięśni	Nd	16,9%
Zmęczenie	Nd	27,7%
Objawy żołądkowo-jelitowe	Nd	13,8%
Ból głowy	Nd	21,5%

Nd- brak danych

Obecnie brak danych dotyczących reaktogenności po dwukrotnym podaniu połowy dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym (tj. 0,25 ml) u dzieci w wieku od 3 do 9 lat. Jednakże, w innym badaniu klinicznym, w którym oceniano reaktogenność u dzieci w wieku od 3 do 9 lat, które dwukrotnie otrzymały dwie dawki podawane osobom dorosłym szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym (tj. 0,5 ml), w odstępie 21 dni, zaobserwowano wzrost częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz objawów ogólnych po podaniu drugiej dawki w porównaniu do sytuacji po podaniu pierwszej dawki.

Dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy

W badaniu klinicznym oceniano reaktogenność u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy, które otrzymały połowę dawki podawanej osobom dorosłym szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym (tj. 0,25 ml), w odstępie 21 dni. Po podaniu drugiej dawki, obserwowano zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz stanów ogólnych w porównaniu do sytuacji po podaniu pierwszej dawki, w szczególności częstości występowania gorączki (temperatura pachowa $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Całkowitą częstość występowania następujących działań niepożądanych na dawkę przedstawiono w tabeli:

Działanie niepożądane	Po pierwszej dawce	Po drugiej dawce
Ból	31,4%	41,2%
Zaczerwienienie	19,6%	29,4%
Obrzęk	15,7%	23,5%
Temperatura pachowa ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	5,9%	43,1%
Temperatura pachowa ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0%	3,9%
Senność	7,8%	35,3%
Rozdrażnienie	21,6%	37,3%
Utrata apetytu	9,8%	39,2%

Reaktogenność oceniano też u zdrowych osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, które otrzymały pierwszą dawkę 0,5 ml szczepionki Arepanrix (H1N1) (N=167) lub szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym (N=167). Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obydwu grupach.

- Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu

Szczepionka z adiuwantem AS03 zawierająca hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym

Poza działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu do obrotu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym raportowano również następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego

Anafilaksja, reakcje alergiczne

Zaburzenia układu nerwowego

Drgawki gorączkowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obrzęk naczynioruchowy, uogólnione reakcje skórne, pokrzywka

Triwalentne szczepionki stosowane w okresie interpandemicznym

W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania sezonowych triwalentnych szczepionek przeciw grypie zaobserwowano również następujące działania niepożądane:

Rzadko:

Neuralgia, przejściowa trombocytopenia

Bardzo rzadko:

Zapalenie naczyń krwionośnych z przejściowym zajęciem nerek

Choroby neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu i zespół Guillain-Barré.

Ten produkt leczniczy zawiera tiomersal (związek organiczny rtęci) jako środek konserwujący, co może prowadzić do wystąpienia reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciw grypie, kod ATC: J07BB02

Szczepionka Arepanrix została dopuszczona do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia warunkowego”. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska agencja ds. produktów leczniczych (EMA) będzie dokonywać

regularnych przeglądów wszystkich nowych informacji o tym produkcie leczniczym i treść Charakterystyki Produktu Leczniczego zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Badania kliniczne z wykorzystaniem szczepionki Arepanrix (H1N1) dostarczają ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu pojedynczej dawki 0,5 ml zdrowym osobom dorosłym w wieku od 18 do 60 lat.

Badania kliniczne, w których szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym aktualnie dostarczają:

- Ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu pojedynczej dawki szczepionki zdrowym osobom dorosłym w wieku od 18-79 lat.
- Ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności uzyskanych po podaniu dwóch dawek szczepionki Arepanrix H1N1 zdrowym osobom dorosłym w wieku od 18 do 60 lat.
- Bardzo ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu pojedynczej dawki szczepionki zdrowym osobom dorosłym w wieku powyżej 80 lat.
- Ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych 3 tygodnie po podaniu pojedynczej dawki 0,25 ml lub 0,5 ml szczepionki zdrowym dzieciom w wieku od 10 do 17 lat.
- Ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych po podaniu 0,25 ml lub dwóch dawek 0,5 ml szczepionki zdrowym dzieciom w wieku od 10 do 17 lat.
- Bardzo ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu połowy dawki podawanej osobom dorosłym (tj. 0,25 ml) szczepionki Arepanrix (H1N1) zdrowym dzieciom w wieku od 3 do 9 lat.
- Bardzo ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu połowy dawki podawanej osobom dorosłym (tzn. 0,25 ml) szczepionki Arepanrix (H1N1) zdrowym dzieciom w wieku od 6 do 35 miesięcy.

Badania kliniczne z wykorzystaniem wersji szczepionki Arepanrix zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny (HA) pochodzącej z A/Indonesia/05/2005 (H5N1) dostarczają dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności u zdrowych osób dorosłych, w tym osób w podeszłym wieku.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Arepanrix (H1N1) u osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat:

W badaniu klinicznym, w którym oceniano immunogenność u osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, które otrzymały szczepionkę Arepanrix (H1N1) (N=167) lub szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę HA pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym (N=167), wytwarzanie przeciwciał anty-HA 21 dni po podaniu pierwszej dawki wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na wariant szczepu A/California/7/2009 (H1N1)	
	Arepanrix (H1N1) (N=164)	Szczepionka z adiuwantem AS03 zawierająca HA pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym N=164
Wskaźnik seroprotekcji ¹	100%	97,6%
Wskaźnik serokonwersji ²	97,6%	93,9%

Współczynnik serokonwersji ³	41,5	32,0
---	------	------

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem.

Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę HA pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 otrzymanego w innym procesie produkcyjnym:

Dorośli w wieku od 18 do 60 lat

W dwóch badaniach klinicznych (D-Pan H1N1-007 i D-Pan H1N1-008) oceniających immunogenność szczepionki u zdrowych osób w wieku od 18 do 60 lat, wytwarzanie przeciwciał anty-HA wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na wariant szczepu A/California/7/2009 (H1N1)					
	D-Pan H1N1-007			D-Pan H1N1-008		
	21 dni po podaniu pierwszej dawki		21 dni po podaniu drugiej dawki		21 dni po podaniu pierwszej dawki	
	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób N=60 [95% CI]	Osoby seronegatywne przed szczepieniem N=37 [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób N=59 [95% CI]	Osoby seronegatywne przed szczepieniem N=37 [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób N=120 [95% CI]	Osoby seronegatywne przed szczepieniem N=76 [95% CI]
Wskaźnik seroprotekcji ¹	100% [94,0; 100]	100% [90,5; 100]	100% [93,5; 100]	100% 90,5; 100	97,5% [92,9; 99,5]	96,1% [88,9; 99,2]
Wskaźnik serokonwersji 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]
Współczynnik serokonwersji ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem.

Osoby w podeszłym wieku (>60 lat)

W badaniu D-Pan H1N1-008 oceniono również immunogenność szczepionki u zdrowych osób (N=120) w wieku powyżej 60 lat (podzielonych na grupy 61-70, 71-80 oraz >80 lat). Wytwarzanie przeciwciał anty-HA 21 dni po podaniu pierwszej dawki było następujące:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na wariant szczepu A/California/7/2009 (H1N1)					
	61 do 70 lat		71 do 80 lat		> 80 lat	
	Całkowita liczba	Osoby seronegaty-	Całkowita liczba	Osoby seronegaty-	Całkowita liczba	Osoby seronegaty-

	zakwalifiko- wanych osób N=75 [95% CI]	wne przed szczepie- niem N=43 [95% CI]	zakwalifiko- wanych osób N=40 [95% CI]	wne przed szczepie- niem N=23 [95% CI]	zakwalifiko- wanych osób N=5 [95% CI]	wne przed szczepie- niem N=3 [95% CI]
Wskaźnik seroprotekcji 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]
Wskaźnik serokonwersji 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]
Współczynnik serokonwersji ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,8]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,8]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,5]

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem.

Dzieci w wieku od 10 do 17 lat

W dwóch badaniach klinicznych oceniono immunogenność połowy dawki (tj. 0,25 ml) oraz pełnej dawki podawanej osobom dorosłym (tj. 0,5 ml) szczepionki u zdrowych dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Wytwarzanie przeciwciał anty-HA 21 dni po podaniu pierwszej dawki wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na wariant szczepu A/California/7/2009			
	Połowa dawki		Pełna dawka	
	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób N=58 [95% CI]	Osoby seronegatywne przed szczepieniem N=38 [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób N=97 [95% CI]	Osoby seronegatywne przed szczepieniem N=61 [95% CI]
Wskaźnik seroprotekcji ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Wskaźnik serokonwersji ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Współczynnik serokonwersji 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]

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Dzieci w wieku od 3 do 9 lat

W innym badaniu klinicznym dzieci w wieku od 3 do 9 lat otrzymały połowę dawki podawanej osobom dorosłym (0,25 ml) szczepionki. Wytwarzanie przeciwciał anty-HA 21 dni po podaniu pierwszej dawki wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na wariant szczepu A/California/7/2009			
	3-5 lat		6-9 lat	
	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób N=30 [95% CI]	Osoby seronegatywne przed szczepieniem N=27 [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób N=30 [95% CI]	Osoby seronegatywne przed szczepieniem N=29 [95% CI]
Wskaźnik seroprotekcji ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Wskaźnik serokonwersji ²	100% [88,4;100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1;100]
Współczynnik serokonwersji ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [28,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy

W badaniu klinicznym u zdrowych dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy (podzielone na grupy wiekowe 6-11, 12-23 oraz 24-35 miesięcy) wytwarzanie przeciwciał anty-HA 21 dni po podaniu pierwszej połowy dawki (tj. 0,25 ml) wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na wariant szczepu A/California/7/2009 (H1N1)						
	6-11 miesięcy			12-23 miesięcy ⁴		24-35 miesięcy ⁴	
	Po pierwszej dawce	Po drugiej dawce	Po pierwszej dawce	Po pierwszej dawce	Po drugiej dawce	Po pierwszej dawce	Po drugiej dawce
	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób [95% CI]		Osoby seronegatywne przed szczepieniem [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifikowanych osób [95% CI]		Osoby seronegatywne przed szczepieniem [95% CI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17

Wskaźnik seroprotekcji 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]
Wskaźnik serokonwersji 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]
Współczynnik serokonwersji 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]

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem.

⁴wszystkie osoby seronegatywne przed szczepieniem

Znaczenie kliniczne miana zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$ u dzieci jest nieznane.

Analiza podgrupy 36 dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy wykazały, że 80,6% dzieci uzyskało czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących w surowicy 21 dni po podaniu pierwszej dawki (66,7% u 12 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy, 91,7% u 12 dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy i u 83,3% u 12 dzieci w wieku od 24 do 35 miesięcy).

Odpowiedź immunologiczna na wersję szczepionki Arepanrix zawierającą 3,75 µg hemaglutyniny (HA) pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

W trzech badaniach klinicznych oceniano immunogenność wersji szczepionki Arepanrix zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny (HA) pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 (H5N1) u osób w wieku od 18 lat i starszych, którym szczepionka podana została według schematu 0, 21 dni.

W badaniu zgodności, wytwarzanie przeciwciał anty-hemaglutyninowych (anty-HA) 21 dni oraz 6 miesięcy po podaniu drugiej dawki wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005			
	18-60 lat		>60 lat	
	dzień 42 N=1,488	dzień 180 N=353	dzień 42 N=479	dzień 180 N=104
Wskaźnik seroprotekcji ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Wskaźnik serokonwersji ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Współczynnik serokonwersji ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Dwadzieścia jeden dni po podaniu drugiej dawki, 94,4% osób w wieku od 18 do 60 lat oraz 80,4% osób w wieku powyżej 60 lat uzyskało czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących przeciwko A/Indonesia/5/2005 w surowicy.

W innym badaniu klinicznym wytwarzanie przeciwciał anty-hemaglutyninowych u osób w wieku od 18 do 64 lat wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005		
	dzień 21 N=145	dzień 42 N=145	dzień 180 N=141
Wskaźnik seroprotekcji ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Wskaźnik serokonwersji ²	42,1%	97,2%	54,6%
Współczynnik serokonwersji ³	4,5	92,9	5,6

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących przeciw A/Indonesia/5/2005 w surowicy osiągnęło 76,6% osób w dniu 21, 97,9% w dniu 42 i 91,5% w dniu 180.

Krzyżowa odpowiedź immunologiczna wywołana przez wersję szczepionki Arepanrix zawierająca 3,75 μ g hemaglutyniny (HA) pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

W badaniu zgodności, czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących przeciw A/Vietnam/1194/2004 w surowicy osiągnęło w dniu 42 65,5% osób w wieku od 18 do 60 lat i 24,1% osób w wieku powyżej 60 lat.

W innym badaniu klinicznym, wytwarzanie przeciwciał anty-HA przeciw A/Vietnam/1194/2004 po podaniu wersji szczepionki Arepanrix zawierającej 3,75 μ g hemaglutyniny (HA) pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 (H5N1) wyglądało następująco:

anti-HA antibody	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004		
	dzień 21 N=145	dzień 42 N=145	dzień 180 N=141
Wskaźnik seroprotekcji ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Wskaźnik serokonwersji ²	13,1%	62,1%	9,2%
Współczynnik serokonwersji ³	1,9	7,6	1,7

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących przeciw A/Vietnam/1194/2004 w surowicy osiągnęło 44,7% osób w dniu 21, 53,2% w dniu 42 oraz 38,3% osób w dniu 180.

Dane z badań nieklinicznych:

Zdolność szczepionki do indukowania odporności przeciw szczepom homologicznym i wariantom heterologicznym szczepu zawartego w szczepionce oceniana była w badaniach nieklinicznych z wykorzystaniem szczepu A/Indonesia/05/05 (H5N1) na fretkach.

- Ekspozycja na homologiczny pandemiczny szczep H5N1 (A/Indonesia/5/05)

W tym eksperymencie, mającym na celu ocenę odporności, fretki (sześć fretek/grupę) immunizowano domięśniowo kandydującą szczepionką zawierającą różne dawki antygeny H5N1 (7,5, 3,8 i 1,9 µg antygeny HA) ze standardową dawką lub połową dawki AS03 jako adiuwantu. Grupy kontrolne obejmowały fretki immunizowane samym adiuwantem lub szczepionką bez adiuwantu (7,5 mikrograma HA). Fretki immunizowane szczepionką przeciw grypie H5N1 bez adiuwantu nie były chronione przed zgonem i obserwowano u nich podobne obciążenie wirusem w płucach i stopień wydzielania wirusa do górnych dróg oddechowych jak w przypadku fretki immunizowanej samym adiuwantem. Z kolei kombinacja różnych dawek antygeny H5N1 z adiuwantem AS03 była zdolna do zapewnienia ochrony przed śmiertelnością oraz zmniejszenia obciążenia wirusem i wydzielania wirusa po dotchawicznym podaniu homologicznego dzikiego wirusa H5N1. Badania serologiczne wykazały bezpośrednią korelację między zahamowaniem hemaglutyniny (HI) indukowanym przez szczepionki a mianem przeciwciał neutralizujących u zwierząt chronionych w porównaniu z grupami kontrolnymi szczepionymi samym antygenem lub szczepionką bez adiuwantu.

- Ekspozycja na heterologiczny pandemiczny szczep H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

W tym eksperymencie, mającym na celu ocenę odporności, fretki (sześć fretek/grupę) immunizowano domięśniowo kandydującą szczepionką zawierającą cztery różne dawki antygeny H5N1 (3,75, 1,5, 0,6 i 0,24 µg antygeny HA) z połową dawki AS03 jako adiuwantu. Dodatkowo jedna grupa złożona z sześciu fretki była immunizowana kandydującą szczepionką zawierającą 3,75 µg H5N1 + pełną dawkę AS03, a jedna grupa kontrolna obejmowała fretki immunizowane szczepionką bez adiuwantu (3,75 mikrograma HA). Wyniki badania ekspozycji na heterologiczne szczepy wirusa wskazują, że wszystkie kandydujące adiuwantowe szczepionki zapewniają 80,7%–100% ochrony, natomiast szczepionka bez adiuwantu zapewnia 43% ochrony, co jest dowodem korzystnego wpływu adiuwantu AS03.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z badań wersji szczepionki Arepanrix zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny (HA) pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 (H5N1) na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, lokalnej tolerancji, wpływu na płodność samic, toksyczności dla płodu i toksyczności po urodzeniu (do końca okresu laktacji), nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z zawiesiną:

Tiomersal
Sodu chlorek (NaCl)
Disodu wodorofosforan (Na_2HPO_4)
Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)
Potasu chlorek (KCl)
Woda do wstrzykiwań

Fiolka z emulsją:

Sodu chlorek (NaCl)
Disodu wodorofosforan (Na_2HPO_4)

Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)
Potasu chlorek (KCl)
Woda do wstrzykiwań

Adiuwanty patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Po zmieszaniu szczepionkę należy zużyć w ciągu 24 godzin. Wykazano, że szczepionka zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera:

- jedno opakowanie z 50 fiolkami (ze szkła typu I) po 2,5 ml zawiesiny z korkiem (z gumy butylowej);
- dwa opakowania z 25 fiolkami (ze szkła typu I) po 2,5 ml emulsji z korkiem (z gumy butylowej).

Objętość otrzymana po zmieszaniu 1 fiołki zawiesiny (2,5 ml) z 1 fiołką emulsji (2,5 ml) stanowi 10 dawek szczepionki (5 ml).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie Arepanrix składa się z dwóch pojemników:

Zawiesina: wielodawkowa fiołka zawierająca antygen,

Emulsja: wielodawkowa fiołka zawierająca adiuwant.

Przed podaniem należy oba składniki mieszać ze sobą.

Instrukcje dotyczące mieszania i podawania szczepionki:

1. Przed zmieszaniem obu składników emulsja (adiuwant) i zawiesina (antygen) powinny osiągnąć temperaturę pokojową. W fiołce z zawiesiną może pojawić się białawy osad; jest to część normalnego wyglądu fizycznego zawiesiny. Emulsja ma białawy wygląd.
2. Każdą fiołką należy wstrząsnąć i obejrzeć czy nie występują w nich jakiegokolwiek obce cząstki (inne niż białe osady opisane powyżej) i (lub) czy nie nastąpiła zmiana wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstki gumy pochodzące z korka), zniszczyć szczepionkę.
3. Szczepionkę należy mieszać poprzez pobranie, za pomocą strzykawki, całej zawartości fiołki zawierającej adiuwant i dodanie jej do fiołki zawierającej antygen.
4. Po dodaniu adiuwantu do antygeny, mieszaniną należy dobrze wstrząsnąć. Wymieszana szczepionka jest białawą emulsją. Jeśli zaobserwuje się zmiany w wyglądzie, zniszczyć szczepionkę.

5. Objętość szczepionki Arepanrix po zmieszaniu składników wynosi przynajmniej 5 ml. Szczepionkę należy podać zgodnie z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 4.2).
6. Fiolkę należy wstrząsnąć przed każdym podaniem szczepionki obejrzeć czy nie występują w nich jakiegolwiek obce cząstki i (lub) czy nie nastąpiła zmiana wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstki gumy pochodzące z korka), zniszczyć szczepionkę.
7. Każdą dawkę szczepionki 0,5 ml (pełna dawka) lub 0,25 ml (połowa dawki) pobiera się do strzykawki i podaje domięśniowo.
8. Po zmieszaniu należy zużyć szczepionkę w ciągu 24 godzin. Szczepionka po zmieszaniu może być przechowywana w lodówce (2-8°C) lub w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 25°C. Jeśli zmieszana szczepionka jest przechowywana w lodówce, powinna ona osiągnąć temperaturę pokojową przed każdym pobraniem z fiolki.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.