

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pandemrix, 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 bezbarwnym, lekko opalizującym płynem.
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 lub dwie dawki szczepionki Pandemrix (H1N1) oraz z badań klinicznych z udziałem zdrowych osób, które otrzymały dwie dawki wersji szczepionki Pandemrix zawierającej hemaglutyninę (HA) pochodzącą z A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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 obydwu wersji szczepionki Pandemrix, 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 lat

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym dniu.

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

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

Dzieci i młodzież w wieku od 10 do 17 lat

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 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 Pandemrix, zakończyły cykl szczepienia również szczepionką Pandemrix (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, siarczan gentamycyny, 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, siarczan gentamycyny, 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 Pandemrix nie wolno w żadnym wypadku podawać donaczyniowo.

Brak danych dotyczących podawania szczepionki Pandemrix podskórną. 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 prepandemicznego 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 Pandemrix (H1N1) u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych, w których szczepionkę Pandemrix (H1N1) podano zdrowym dzieciom w wieku od 10 do 17 lat, bardzo ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych, w których szczepionkę Pandemrix (H1N1) podano zdrowym dzieciom w wieku od 6 do 35 miesięcy oraz ograniczone dane pochodzące z badania prowadzonego z użyciem wersji szczepionki Pandemrix zawierającej antygen H5N1 u dzieci w wieku od 3 do 9 lat.

Bardzo ograniczone dane uzyskane 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 Pandemrix (H1N1) zastosowano u osób dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz ograniczone dane po zastosowaniu szczepionki Pandemrix H1N1 lub innej wersji szczepionki zawierającej antygen H5N1 u dorosłych w wieku powyżej 80 lat.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Z uzyskanych danych dotyczących jednoczesnego podania szczepionki Pandemrix H1N1 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 Pandemrix H1N1. 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 Pandemrix została podana osobno.

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

Z uzyskanych danych dotyczących sytuacji, w której podano szczepionkę przeciw grypie sezonowej, bez adiuwantu (Fluarix, rozszczepiony wirion) trzy tygodnie przed podaniem dawki szczepionki Pandemrix (H1N1) zdrowym osobom dorosłym w wieku powyżej 60 lat nie wynika znaczący wpływ na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Pandemrix H1N1. Z danych tych wynika, że szczepionka Pandemrix może być podawana również trzy tygodnie po podaniu szczepionki przeciw grypie sezonowej, nie zawierającej adiuwantu.

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania szczepionki Pandemrix 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 Pandemrix 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 Pandemrix nie potwierdzają toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

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

Szczepionkę Pandemrix 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 $< 1/10$)

Niezbędnie 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 5000 osób w wieku 18 lat i powyżej, które otrzymały szczepionkę zawierającą w składzie szczep A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: limfadenopatia

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Niezbyt często: parestezje, senność, zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: objawy żołądkowo-jelitowe (takie jak biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia, wzmożona potliwość

Niezbyt często: świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów, bóle mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stwardnienie, obrzęk, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zmęczenie

Często: dreszcze, objawy grypopodobne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak: wzmożone ocieplenie, świąd)

Niezbyt często: złe samopoczucie

Dodatkowe dane dotyczące reaktywności są dostępne z badań klinicznych przeprowadzonych u osób z różnych grup wiekowych, w wieku od 6 miesięcy wzwyż, które otrzymały szczepionkę Pandemrix H1N1. Dostępne są następujące dane:

Dorośli

W badaniu klinicznym oceniano reaktywność 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 Pandemrix (H1N1). 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 reaktywność u zdrowych osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, które otrzymały dwie dawki 0,5 ml szczepionki Pandemrix H1N1 (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 Pandemrix H1N1 (w odstępie 21 dni). Po podaniu drugiej dawki szczepionki nie zaobserwowano wzrostu reaktogenności w porównaniu do reaktogenności po pierwszej dawce. Objawy żołądkowo-jelitowe i dreszcze występowały w większym stopniu niż w badaniach z zastosowaniem szczepionki zawierającej w składzie szczep H5N1.

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 Pandemrix (H1N1) (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%	NA
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 Pandemrix (H1N1) (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 otrzymały dwie dawki podawane osobom dorosłym szczepionki Pandemrix (H1N1) (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 oceniono reaktogenność u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy, które otrzymały połowę dawki podawanej osobom dorosłym (t.j. 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 wyglądała następująco 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%

- Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu

Szczepionka Pandemrix H1N1v

Poza działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Pandemrix H1N1v 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 Pandemrix została dopuszczona do obrotu „w wyjątkowych okolicznościach”. Europejska agencja ds. produktów leczniczych (EMA) będzie dokonywać regularnych przeglądów wszystkich nowych informacji o tej szczepionce i treść Charakterystyki Produktu Leczniczego zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczepionki modelowe („mock-up”) zawierają antygeny wirusa grypy różniące się od obecnie krążących w środowisku antygenów wirusa grypy. Antygeny te można uznać za „nowe”, symulujące sytuację, w której populacja docelowa ma być zaszczepiona i nie miała kontaktu z tego typu antygenem. Dane uzyskane z badań ze szczepionką modelową („mock-up”) będą odnosić się również do strategii szczepienia, która prawdopodobnie zostanie zastosowana w przypadku szczepionki stosowanej w warunkach pandemii: dane kliniczne dotyczące immunogenności, bezpieczeństwa i reaktogenności uzyskane dla szczepionek modelowych są istotne w odniesieniu do szczepionek, które będą podawane w czasie pandemii.

Badania kliniczne, w których wersja szczepionki Pandemrix zawierająca HA pochodzącą ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) została podana w dniach 0. i 21. dostarczają:

- Danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności u zdrowych osób dorosłych, w tym osób w podeszłym wieku.
- Ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności u zdrowych dzieci w wieku od 3 do 9 lat, które otrzymały 0,5 ml lub 0,25 ml (tzn. połowę dawki podawanej osobom dorosłym).
- Danych dotyczących immunogenności u zdrowych osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, które otrzymały dwie dawki 0,5 ml w odstępie 3 tygodni lub 6 miesięcy między kolejnymi dawkami.
- Ograniczonych danych dotyczących odporności krzyżowej przeciwko A/Indonesia/5/2005 u zdrowych osób dorosłych, w tym osób w podeszłym wieku i u zdrowych dzieci w wieku od 3 do 9 lat.
- Ograniczonych danych dotyczących immunogenności u zdrowych osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, które otrzymały jedną dawkę szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Indonesia/05/2005 podaną po jednej lub dwóch dawkach szczepionki Pandemrix zawierającej HA pochodzącą z A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących badań z wykorzystaniem szczepionki H5N1, należy przeczytać Charakterystykę Produktu Leczniczego pandemicznej szczepionki przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowanej, z adiuwantem, produkcji GlaxoSmithKline Biologicals.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu szczepionki Pandemrix (H1N1)

Badania kliniczne, podczas których zastosowano szczepionkę Pandemrix (H1N1) aktualnie dostarczają:

- Ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu pojedynczej dawki szczepionki Pandemrix (H1N1) zdrowym osobom dorosłym w wieku od 18-79 lat.
- Ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności uzyskanych po podaniu dwóch dawek szczepionki Pandemrix 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 Pandemrix (H1N1) 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 Pandemrix (H1N1) 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 Pandemrix (H1N1) 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 Pandemrix (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 Pandemrix (H1N1) zdrowym dzieciom w wieku od 6 do 35 miesięcy.

Osoby dorosłe w wieku od 18 do 60 lat

W dwóch badaniach klinicznych (D-Pan H1N1-007 i D-Pan H1N1-008) oceniających immunogenność szczepionki z adiuwantem AS03, zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej z wariantu szczepu A/California/7/2009 (H1N1), zastosowanej 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 zakwalifiko- wanych osób N=60 [95% CI]	Osoby seronegaty- wne przed szczepie- niem N=37 [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifiko- wanych osób N=59 [95% CI]	Osoby seronegaty- wne przed szczepie- niem N=37 [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifiko- wanych osób N=120 [95% CI]	Osoby seronegaty- wne przed szczepie- niem 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;53,1 6]	50,73 [37,84;68,0 2]

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 z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 μ g hemaglutyniny pochodzącej z A/California/7/2009 (H1N1)v 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 zakwalifio- wanych osób N=75 [95% CI]	Osoby seronegaty- wne przed szczepie- niem N=43 [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifiko- wanych osób N=40 [95% CI]	Osoby seronegaty- wne przed szczepie- niem N=23 [95% CI]	Całkowita liczba zakwalifiko- wanych osób N=5 [95% CI]	Osoby seronegaty- 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 serokonwer- sji 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]
Współczyn- nik serokonwer- sji 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 z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 μ g hemaglutyniny pochodzącej z wariantu szczepu A/California/7/2009 (H1N1) 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 z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 μ g hemaglutyniny pochodzącej z wariantu szczepu A/California/7/2009 (H1N1). 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) $\geq 1:40$;

² wskaźnik 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;

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

⁴ wszystkie 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).

Dane z badań nieklinicznych:

Zdolność szczepionki do indukowania odporności przeciw szczepom homologicznym i wariantom heterologicznym szczepu zawartego w szczepionce oceniana była w badaniach nieklinicznych na fretkach.

Cztery grupy po 6 fretki immunizowano domięśniowo szczepionką z adiuwantem AS03 zawierającą hemaglutyninę (HA) uzyskaną z H5N1/A/VietNam/1194/04 (NIBRG-14). Dawki 15; 5; 1,7 oraz 0,6 mikrograma HA były stosowane w badaniu mającym na celu ocenę odporności przeciw szczepowi homologicznemu, natomiast dawki 15; 7,5; 3,8 oraz 1,75 mikrograma HA były stosowane w badaniu mającym na celu ocenę odporności przeciw szczepowi heterologicznemu. Grupy kontrolne obejmowały fretki immunizowane samym adiuwantem, szczepionką bez adiuwanta (15 mikrogramów HA) lub roztworem chlorku sodowego z buforem fosforanowym. Fretki szczepiono w dniach 0. i 21., a w dniu 49. podawano im dotchawiczo śmiertelną dawkę wirusa H5N1/A/VietNam/1194/04 lub szczepu heterologicznego H5N1/A/Indonesia/5/05. Spośród zwierząt, które otrzymały szczepionkę z adiuwantem 87% i 96% uzyskało ochronę przed śmiertelną dawką odpowiednio homologicznego lub heterologicznego wirusa. Także wydzielanie wirusa do górnych dróg oddechowych u zwierząt zaszczepionych było mniejsze niż u zwierząt z grup kontrolnych, co sugeruje zmniejszenie ryzyka jego transmisji. W grupie kontrolnej bez adiuwanta oraz w grupie z samym adiuwantem wszystkie zwierzęta padły lub musiały być poddane eutanazji w związku z bardzo ciężkim stanem, trzy do czterech dni po zakażeniu wirusem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z badań szczepionek modelowych „mock up vaccines” zawierających szczep H5N1, uzyskane 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 zawiesziną:

Polisorbat 80

Oktoksynol 10

Tiomersal

Sodu chlorek (NaCl)

Disodu wodorofosforan (Na_2HPO_4)
Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)
Potasu chlorek (KCl)
Magnezu chlorek (MgCl_2)
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

2 lata

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 fiolką emulsji (2,5 ml) stanowi 10 dawek szczepionki (5 ml).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie Pandemrix 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; każdą fiolką należy wstrząsnąć i obejrzeć czy nie występują w nich

- jakiegokolwiek obce cząstki i (lub) czy nie nastąpiła zmiana wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstki gumy pochodzące z korka), zniszczyć szczepionkę.
2. Szczepionkę należy mieszać poprzez pobranie, za pomocą strzykawki, całej zawartości fiolki zawierającej adiuwant i dodanie jej do fiolki zawierającej antygen.
 3. Po dodaniu adiuwantu do antygeny, mieszaninę należy dobrze wstrząsnąć. Wymieszana szczepionka jest białawą emulsją. Jeśli zaobserwuje się zmiany w wyglądzie, zniszczyć szczepionkę.
 4. Objętość szczepionki Pandemrix po zmieszaniu składników wynosi przynajmniej 5 ml. Szczepionkę należy podać zgodnie z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 4.2).
 5. Fiolkę należy wstrząsnąć przed każdym podaniem szczepionki obejrzyć czy nie występują w nich jakiegokolwiek obce cząstki i (lub) czy nie nastąpiła zmiana wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstki gumy pochodzące z korka), zniszczyć szczepionkę.
 6. Każdą dawkę szczepionki 0,5 ml (pełna dawka) lub 0,25 ml (połowa dawki) pobiera się do strzykawki i podaje domięśniowo.
 7. 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

EU/1/08/452/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20/05/2008

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.ema.europa.eu/>.