ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adjupanrix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z adiuwantem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy zawierający antygen* odpowiadający:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) wariant szczepu (NIBRG-14) 3,75 mikrograma**

* namnażany w zarodkach kurzych
** hemaglutynina (HA)

Szczepionka odpowiada zaleceniom WHO i decyzji UE dotyczącym pandemii.

Adiuwant AS03 składa się ze skwalenu (10,69 miligrama), DL-α-tokoferolu (11,86 miligrama) i polisorbatu 80 (4,86 miligrama).

Po zmieszaniu 1 fiolki zawiesiny z 1 fiolką emulsji powstaje opakowanie wielodawkowe. Liczba dawek na fiolkę patrz punkt 6.5.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Szczepionka zawiera 5 mikrogramów tiomersalu i 5 miligramów polisorbatu 80 (patrz punkt 4.4).

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 do żółtawego jednorodnym mlecznym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w sytuacji oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Szczepionka Adjupanrix powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli w wieku od 18 lat
Jedna dawka 0,5 ml w wybranym dniu.
Drugą dawkę 0,5 ml należy podać po upływie co najmniej trzech tygodni do dwunastu miesięcy od pierwszej dawki w celu uzyskania maksymalnej skuteczności.

W oparciu o bardzo ograniczone dane przyjmuje się, że dorośli w wieku > 80 lat mogą wymagać podwójnej dawki szczepionki Adjupanrix w wybranym dniu i kolejnej podwójnej dawki po co najmniej trzech tygodniach aby wywołać odpowiedź immunologiczną (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 36 miesięcy:
Jedna dawka 0,125 ml (równa jednej czwartej dawki dla dorosłych w przeliczeniu na wstrzyknięcie) podana w wybranym terminie. Druga dawka 0,125 ml podana po upływie co najmniej 3 tygodni od podania pierwszej dawki w celu uzyskania maksymalnej skuteczności.

Dzieci i młodzież w wieku od 36 miesięcy do < 18 lat:
Jedna dawka 0,25 ml (równa połowie dawki dla dorosłych w przeliczeniu na wstrzyknięcie) podana w wybranym terminie. Druga dawka 0,25 ml podana po upływie co najmniej 3 tygodni od podania pierwszej dawki w celu uzyskania maksymalnej skuteczności.

Dzieci w wieku < 6 miesięcy:
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania szczepionki Adjupanrix u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepienie należy wykonywać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe.

W przypadku podawania podwójnej dawki, każdą dawkę należy podawać w przeciwległe kończyny, najlepiej w mięsień naramienny lub w przednio-boczną część uda (zależnie od masy mięśnia).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Wcześniejsze występowanie reakcji anafilaktycznej (tzn. zagrażającej życiu) po którymkolwiek ze składników lub śladowych ilościach zanieczyszczeń (np. białko jaj, białko kurze, owalbuminę, formaldehyd, siarczan gentamycyny, dezoksycholan sodu) zawartych w szczepionce. Jednak w warunkach pandemii podanie szczepionki może być mimo wszystko wskazane, pod warunkiem że sprzęt do resuscytacji jest łatwo dostępny w razie potrzeby. Patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Należy zachować ostrożność podczas podawania tej szczepionki osobom ze stwierdzoną nadwrażliwością (inną niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, na tiomersal i pozostałości (takie jak białko jaja i białko kurze, albuminę jaja kurzego, formaldehyd, siarczan gentamycyny i deoksycholan sodu).

Choroba współistniejąca

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

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Adjupanrix nie wolno w żadnym wypadku podawać donaczyniowo. Nie ma danych dotyczących podania podskórnego, dlatego pracownicy ochrony zdrowia powinni ocenić korzyści i potencjalne ryzyko wynikające z podawania szczepionki osobom ze stwierdzoną małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krwi, co mogłoby stanowić przeciwwskazanie do podania domięśniowego, o ile potencjalna korzyść przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Ochrona

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).

Utrata przytomności

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Narkolepsja

Badania epidemiologiczne dotyczące innej szczepionki zawierającej adiuwant AS03 (szczepionka Pandemrix AH1N1, produkowana w tym samym miejscu wytwarzania co Adjupanrix) przeprowadzone w kilku krajach europejskich wskazały na wzrost ryzyka wystąpienia przypadków narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji u osób zaszczepionych, w porównaniu z osobami niezaszczepionymi. U dzieci i młodzieży (w wieku do 20 lat), badania te wykazały dodatkowe 1,4 do 8 przypadków na 100 000 osób zaszczepionych. Dostępne dane epidemiologiczne dotyczące osób dorosłych w wieku powyżej 20 lat wykazały około 1 dodatkowy przypadek na 100 000 osób zaszczepionych. Powyższe dane wskazują na tendencję do obniżania się zwiększonego ryzyka wraz z wiekiem osób poddawanych szczepieniu. W badaniach klinicznych nad Adjupanrix nie obserwowano przypadków narkolepsji, jednak badania kliniczne nie są wystarczające do wykrycia bardzo rzadkich zdarzeń niepożądanych o częstości występowania tak niskiej jak narkolepsja (≈ 1,1/100 000 osobolat).

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat, które otrzymały dwie dawki szczepionki przygotowującej na pandemię grypy (H5N1) wskazują na wzrost częstości występowania gorączki (temperatura mierzona pod pachą ≥ 38°C) po podaniu drugiej dawki. Dlatego też u małych dzieci (np. w wieku do około 6 lat) po podaniu szczepionki zaleca się monitorowanie temperatury ciała i podjęcie działań w celu obniżenia gorączki (takich jak leczenie przeciwgorączkowe w przypadkach uzasadnionych klinicznie).

Substancje pomocnicze

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

Ta szczepionka zawiera potas, mniej niż 1 mmol (39 mg) na jedną dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”.

Ta szczepionka zawiera 5 miligramów polisorbatu 80 na dawkę. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego podania Adjupanrix z innymi szczepionkami. Jeśli jednak rozważane jest 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 wystąpić mogą 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Aktualnie brak jest danych dotyczących stosowania szczepionki Adjupanrix w okresie ciąży.

Szczepionka z adiuwantem AS03 zawierająca hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 została podana kobietom w każdym trymestrze ciąży. Informacje dotyczące rozwiązania ciąży pochodzące od więcej niż 200 000 kobiet, które zostały zaszczepione w czasie ciąży, są obecnie ograniczone. Nie było dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko niepomyślnego rozwiązania w przypadku ponad 100 ciąż, które były monitorowane w badaniu klinicznym.

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

Dane pochodzące od ciężarnych kobiet, które zaszczepiono inną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu nie wskazują na występowanie zniekształceń oraz toksycznego wpływu na płód lub rozwój pourodzeniowy.

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

Karmienie piersią

Adjupanrix można stosować w okresie laktacji.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczacych wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych oceniono częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych u około 5 000 pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy otrzymali szczepionki przeciwko wirusowi H5N1 zawierające szczep A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) w ilości co najmniej 3,75 mikrograma HA/AS03.

W dwóch badaniach klinicznych oceniono częstość występowania działań niepożądanych u około 824 dzieci w wieku od 3 do < 18 lat, które otrzymały 0,25 ml szczepionki, dawkę równą połowie dawki dla dorosłych, zawierającej szczep A/Indonesia/2005 (H5N1) w ilości co najmniej 1,9 mikrograma HA/AS03.

W trzech badaniach klinicznych oceniono częstość występowania działań niepożądanych u około 437 dzieci w wieku od 6 do < 36 miesięcy, które otrzymały albo połowę dawki dla dorosłych wynoszącą 0,25 ml (n=400), albo jedną czwartą dawki dla dorosłych wynoszącą 0,125 ml (n=37).

Lista działań niepożądanych
Zgłaszane działania niepożądane wymienione są według częstości ich występowania, jak następuje:

Częstości występowania działań niepożądanych określane są jako:
Bardzo często (≥ 1/10)
Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Bardzo rzadko (< 1/10 000)

Poniżej podane są działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych ze szczepionką przygotowującą na pandemię grypy (więcej informacji na temat szczepionki przygotowującej na pandemię grypy, patrz punkt 5.1).

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

Dorośli

Zgłoszono następujące działania niepożądane w przeliczeniu na dawkę szczepionki:

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, senność, parestezje
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Niezbyt często	Objawy ze strony żołądka i jelit (w tym nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia, zwiększona potliwość
	Niezbyt często	Świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból, zaczerwienienie, obrzęk i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączka
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ciepło, świąd), objawy grypopodobne, dreszcze
	Niezbyt często	Złe samopoczucie

Dzieci i młodzież

Zgłaszano następujące działania niepożądane w przeliczeniu na dawkę szczepionki:

Dzieci w wieku od 6 do < 36 miesięcy

Dane dla tej grupy wiekowej pochodzą ze zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych z 3 badań (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 i Q-PAN-H5N1-023).

od 6 do < 36 (miesięcy)		
Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość/Marudność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Objawy ze strony żołądka i jelit (takie jak biegunka i wymioty)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka/Wysypka plamista
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często [1]	Gorączka (≥ 38,0°C)
	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Strup w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Obrzęk twarzy
	Niezbyt często	Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wykwit skórny w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Guzek w miejscu szczepienia

[1] Gorączka występowała z większą częstością po podaniu drugiej dawki w porównaniu z dawką pierwszą w każdej grupie wiekowej.

Dzieci w wieku od 36 miesięcy do < 18 lat

Dane dla tej grupy wiekowej pochodzą ze zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych z 2 badań (D-PAN-H5N1-032 i Q-PAN-H5N1-021).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**		**Działania niepożądane**
	3 do < 6 (lat)	**6 do < 18 (lat)**	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Niezbyt często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Niezbyt często	Drażliwość/Marudność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Niezbyt często	Senność
	Niezbyt często	Bardzo często	Ból głowy
	N/Z	Niezbyt często	Hipoestezja
	N/Z	Niezbyt często	Zawroty głowy
	N/Z	Niezbyt często	Omdlenie
	N/Z	Niezbyt często	Drżenie
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Często		Objawy ze strony żołądka i jelit (takie jak nudności, biegunka, wymioty i ból brzucha)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często		Wysypka
	N/Z	Często	Nadmierna potliwość
	N/Z	Niezbyt często	Wrzód skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bardzo często	Ból mięśni
	N/Z	Niezbyt często	Sztywność mięsniowo-szkieletowa
	N/Z	Bardzo często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często		Ból w miejscu wstrzyknięcia
	Często [1]		Gorączka (≥ 38,0°C)
	Często		Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
	Często		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Bardzo często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Często	Dreszcze
	Niezbyt często	N/Z	Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często		Świąd w miejscu wstrzyknięcia
	N/Z	Niezbyt często	Ból pod pachą

[1] Gorączka występowała z większą częstością po podaniu drugiej dawki w porównaniu z dawką pierwszą w każdej grupie.
N/Z – nie zgłaszane

Podobne wyniki reaktogenności uzyskano w badaniu klinicznym (D-PAN-H5N1-009) przeprowadzonym z udziałem dzieci w wieku od 3 do 5 i od 6 do 9 lat; wśród dzieci uczestniczących w badaniu 102 dzieci otrzymało 2 dawki po 0,25 ml szczepionki Adjupanrix; w tym badaniu gorączka występowała często, bez zwiększenia częstości występowania po podaniu drugiej dawki szczepionki. Ponadto zaobserwowano również następujące działania niepożądane: wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia, nasilone dreszcze i pocenie się. Wszystkie trzy reakcje występowały często.

Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu

Nie ma danych dotyczących podawania Adjupanrix pochodzących z monitorowania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu.

Szczepionka z adiuwantem AS03 zawierająca 3,75 mikrograma HA pochodzącej z A/California/7/2009 (H1N1)

Podczas monitorowania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającą 3,75 mikrograma HA otrzymanej z A/California/7/2009 (H1N1), zgłaszano 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

Trójwalentne szczepionki stosowane w okresie międzypandemicznym
Dodatkowo w trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania sezonowych trójwalentnych szczepionek przeciw grypie zaobserwowano 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.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciw grypie, kod ATC: J07BB02

Działanie farmakodynamiczne

Poniższy paragraf zawiera wyniki badań klinicznych szczepionek przygotowujących na pandemię grypy.

Szczepionki przygotowujące na pandemię grypy 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, która ma być zaszczepiona, nie miała kontaktu z tego typu antygenem. Dane uzyskane z badań ze szczepionką przygotowującą na pandemię grypy 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 przygotowujących na pandemię grypy są istotne w odniesieniu do szczepionek, które będą podawane w czasie pandemii.

Dorośli

Dorośli w wieku od 18-60 lat

W badaniach klinicznych oceniających immunogenność szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) u pacjentów w wieku 18–60 lat wytwarzanie przeciwciał anty-hemaglutyninowych (anty-HA) wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004				
	Schemat 0, 21 dni (D-Pan-H5N1-002)		Schemat 0, 6 miesięcy (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dni po 1. dawce N=925	21 dni po 2. dawce N=924	21 dni po 1. dawce N=55	7 dni po 2. dawce N=47	21 dni po 2. dawce N=48
Wskaźnik seroprotekcji[1]	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Wskaźnik serokonwersji[2]	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Współczynnik serokonwersji[3]	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

[1]wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem oznaczonym testem zahamowania hemaglutynacji (HI) ≥ 1:40;
[2]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 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.

Po dwóch dawkach podanych w odstępach 21 dni lub 6 miesięcy, u 96,0% osób doszło do czterokrotnego zwiększenia mian przeciwciał neutralizujących w surowicy a u 98-100% miano wynosiło co najmniej 1:80.

Osoby biorące udział w badaniu D-Pan-H5N1-002 obserwowano w kierunku utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej. Wskaźniki seroprotekcji 6, 12, 24 i 36 miesięcy po podaniu pierwszej dawki wyglądały następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004			
	6 miesięcy po 1. dawce N=256	12 miesięcy po 1. dawce N=559	24 miesiące po 1. dawce N=411	36 miesięcy po 1. dawce N=387
Wskaźnik seroprotekcji[1]	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

[1]wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem oznaczonym testem zahamowania hemaglutynacji (HI) ≥ 1:40.

W badaniu klinicznym (Q-Pan-H5N1-001), w którym podano dwie dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 w dniach 0. i 21. 140 osobom w wieku 18-60 lat wytwarzanie przeciwciał anty-hemaglutyninowych (anty-HA) wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/05/2005		
	Dzień 21 N=140	Dzień 42 N=140	Dzień 180 N=138
Wskaźnik seroprotekcji[1]	45,7%	96,4%	49,3%
Wskaźnik serokonwersji[2]	45,7%	96,4%	48,6%
Współczynnik serokonwersji[3]	4,7	95,3	5,2

[1]wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem oznaczonym testem zahamowania hemaglutynacji (HI) ≥ 1:40;
[2]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 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.

Czterokrotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących w surowicy obserwowano u 79,2% osób 21 dni po pierwszej dawce, u 95,8% 21 dni po drugiej dawce i u 87,5% 6 miesięcy po drugiej dawce.

W drugim badaniu 49 osób w wieku 18–60 lat otrzymało dwie dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny (HA) pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 w dniach 0 i 21. W dniu 42 wskaźnik serokonwersji dla przeciwciał anty-HA wynosił 98%, seroprotekcja wystąpiła u wszystkich uczestników badania, a współczynnik serokonwersji wynosił 88,6. Dodatkowo u wszystkich osób miano przeciwciał neutralizujących wynosiło co najmniej 1:80.

Reakcje krzyżowe wywoływane przez szczepionkę z adiuwantem AS03, zawierającą 3,75 mikrograma hemaglutyniny (HA) pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Wytwarzanie przeciwciał anty-HA przeciw A/Indonesia/05/2005 po podaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 było następujące:

Przeciwciała anty-HA	A/Indonesia/5/2005		
	Schemat 0, 21 dni (D-Pan-H5N1-002)	Schemat 0, 6 miesięcy (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dni po 2. dawce N = 924	7 dni po 2. dawce N=47	21. dni po 2. dawce N=48
Wskaźnik seroprotekcji*[1]	50,2%	74,5%	83,3%
Wskaźnik serokonwersji[2]	50,2%	74,5%	83,3%
Współczynnik serokonwersji[3]	4,9	12,9	18,5

* anty-HA ≥ 1:40

[1] wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem oznaczonym testem zahamowania hemaglutynacji (HI) ≥ 1:40;

[2] wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 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.

Czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących przeciw A/Indonesia/5/2005 w surowicy uzyskano u ponad 90% osób po podaniu dwóch dawek, niezależnie od schematu podawania. Po dwóch dawkach podanych w odstępie 6 miesięcy u wszystkich osób występowały miana nie niższe niż 1:80.

Osoby biorące udział w badaniu D-Pan-H5N1-002 były obserwowane pod kątem utrzymywania się przeciwciał anty-HA przeciw A/Indonesia/5/2005. Wskaźniki seroprotekcji wynosiły 2,2%, 4,7%, 2,4% oraz 7,8% odpowiednio w miesiącach 6, 12, 24 oraz 36.

W innym badaniu (D-Pan-H5N1-007), do którego włączono 50 osób w wieku 18–60 lat, wskaźniki seroprotekcji dla przeciwciał anty-HA 21 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 wyniosły 20% dla szczepu A/Indonesia/5/2005, dla szczepu A/Anhui/01/2005 – 35%, a dla szczepu A/Turkey/Turkey/1/2005 – 60%.

Reakcja krzyżowa wywołana przez szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Po podaniu 140 uczestnikom badania w wieku 18–60 lat dwóch dawek szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 w

dniach 0 i 21 uzyskano następujące miana przeciwciał anty-HA w stosunku do szczepu A/Vietnam/1194/2004:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004	
	Dzień 21 N=140	Dzień 42 N=140
Wskaźnik seroprotekcji[1]	15%	59,3%
Wskaźnik serokonwersji [2]	12,1%	56,4%
Współczynnik serokonwersji [3]	1,7	6,1

[1] wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem oznaczonym testem zahamowania hemaglutynacji (HI) ≥ 1:40;
[2] wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 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.

W dniu 180 wskaźnik seroprotekcji wynosił 13%.

Czterokrotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących przeciwko szczepowi A/Vietnam uzyskano u 49% badanych 21 dni po pierwszej dawce, u 67,3% 21 dni po drugiej dawce, a u 44,9% sześć miesięcy po drugiej dawce.

Schematy alternatywne

Wydłużony odstęp między dawkami był przedmiotem badania D-H5N1-012, w którym grupie osób w wieku od 18 do 60 lat podano dwie dawki szczepionki Adjupanrix w odstępie 6 miesięcy lub 12 miesięcy. Dwadzieścia jeden dni po podaniu drugiej dawki, wskaźnik seroprotekcji oraz wskaźnik odpowiedzi po szczepieniu wobec A/Vietnam/1194/2004 u osób zaszczepionych w odstępie 6 miesięcy wyniosły odpowiednio 89,6% i 95,7%. Dwadzieścia jeden dni po podaniu drugiej dawki, wskaźnik seroprotekcji oraz wskaźnik odpowiedzi po szczepieniu u osób zaszczepionych w odstępie 12 miesięcy wyniosły odpowiednio 92% i 100%.
W badaniu tym obserwowano również krzyżową odpowiedź immunologiczną przeciw A/Indonesia/5/2005. Dwadzieścia jeden dni po podaniu drugiej dawki, wskaźnik seroprotekcji oraz wskaźnik odpowiedzi po szczepieniu u osób zaszczepionych w odstępie 6 miesięcy wyniosły odpowiednio 83,3% i 100%. Dwadzieścia jeden dni po podaniu drugiej dawki, wskaźnik seroprotekcji oraz wskaźnik odpowiedzi po szczepieniu u osób zaszczepionych w odstępie 12 miesięcy wyniosły odpowiednio 84% i 100%.

<u>Podanie jednej dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 po jednej lub dwóch dawkach szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004</u>

W badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-012) osoby w wieku 18–60 lat otrzymały dawkę przypominającą szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 lub Indonesia/5/2005 sześć miesięcy po szczepieniu pierwotnym jedną lub dwiema dawkami szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 odpowiednio w dniu 0 lub w dniach 0 i 21. Wytwarzanie przeciwciał anty-hemaglutyninowych (anty-HA) wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Przeciw A/Vietnam 21 dni po dawce przypominającej A/Vietnam N=46		Przeciw A/Indonesia 21 dni po dawce przypominającej A/Indonesia N=49	
	Po szczepieniu pierwotnym jedną dawką	Po szczepieniu pierwotnym dwiema dawkami	Po szczepieniu pierwotnym jedną dawką	Po szczepieniu pierwotnym dwiema dawkami

Wskaźnik seroprotekcji[1]	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Wskaźnik serokonwersji po dawce przypominającej[2]	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Współczynnik serokonwersji po dawce przypominającej[3]	29,2	11,5	55,3	45,6

[1] wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem oznaczonym testem zahamowania hemaglutynacji (HI) ≥ 1:40;
[2] wskaźnik serokonwersji po dawce przypominającej: odsetek osób, seronegatywnych przed podaniem dawki przypominającej, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 1:40, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem przypominającym, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;
[3] współczynnik serokonwersji po dawce przypominającej: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu przypominającym do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem przypominającym.

Niezależnie od tego, czy podczas szczepienia pierwotnego wykonanego 6 miesięcy wcześniej podano jedną czy dwie dawki szczepionki, wskaźniki seroprotekcji dla szczepu A/Indonesia wynosiły >80% po podaniu dawki przypominającej szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004, a wskaźniki seroprotekcji dla szczepu A/Vietnam wynosiły >90% po podaniu dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005. Wszyscy uczestnicy badania wytworzyli przeciwciała neutralizujące w mianie nie niższym niż 1:80 dla każdego ze szczepów niezależnie od typu hemaglutyniny zawartej w szczepionce, a także niezależnie od liczby uprzednio podanych dawek szczepionki.

W innym badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-15) 39 osób w wieku 18–60 lat otrzymało dawkę przypominającą szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/5/2005 14 miesięcy po podaniu dwóch dawek szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzacej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 w dniach 0 i 21. Wskaźnik seroprotekcji dla szczepu A/Indonesia oznaczony 21 dni po podaniu dawki przypominającej wyniósł 92% a oznaczony po 180 dniach po podaniu dawki przypominającej wyniósł 69,2%.

W innym badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-038*), 387 osób w wieku od 18 do 60 lat otrzymało jedną dawkę szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającą 3,75 mikrograma HA pochodzącej z A/Indonesia/5/2005 36 miesięcy po otrzymaniu dwóch dawek szczepionki zawierającej HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004. Wskaźnik seroprotekcji, wskaźnik serokonwersji po dawce przypominającej oraz współczynnik seroprotekcji po dawce przypominającej wobec A/Indonesia/5/2005 21 dni po szczepieniu przypominającym wynosiły odpowiednio 100%, 99,7% oraz 123,8.

Osoby starsze (> 60 lat)

W innym badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-010) 297 osób w wieku > 60 lat (dodatkowo wyróżniono podgrupy: 61-70, 71-80 i > 80 roku życia) w dniach 0 i 21 otrzymało pojedynczą lub podwójną dawkę szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). W dniu 42 odpowiedź immunologiczna ze strony przeciwciał anty-HA była następująca:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 do 70 lat		71 do 80 lat		> 80 lat	
	Pojedyncza dawka N=91	Podwójna dawka N=92	Pojedyncza dawka N=48	Podwójna dawka N=43	Pojedyncza dawka N=13	Podwójna dawka N=10

Wskaźnik seroprotekcji[1]	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Wskaźnik serokonwersji[2]	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Współczynnik serokonwersji[3]	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

[1]wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem oznaczonym testem zahamowania hemaglutynacji (HI) ≥ 1:40;
[2]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 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.

Mimo, że odpowiedź immunologiczna w 42 dniu po dwukrotnym podaniu pojedynczej dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) była wystarczająca, po dwukrotnym podaniu podwójnej dawki obserwowano silniejszą odpowiedź immunologiczną.

Bardzo ograniczone dane pochodzące od osób seronegatywnych > 80 lat życia (N=5) wskazały, że żadna z osób nie wytworzyła ochronnego miana przeciwciał po dwukrotnym podaniu pojedynczej dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Po dwukrotnym podaniu podwójnej dawki szczepionki, wskaźnik seroprotekcji w dniu 42 wynosił 75%.
Osoby biorące udział w badaniu D-Pan-H5N1-010 były obserwowane pod kątem utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej. Wskaźniki seroprotekcji 6, 12 i 24 miesiące po szczepieniu były następujące:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004					
	6 miesięcy po szczepieniu		12 miesięcy po szczepieniu		24 miesiące po szczepieniu	
	Pojedyncza dawka (N=140)	Podwójna dawka (N=131)	Pojedyncza dawka (N=86)	Podwójna dawka (N=81)	Pojedyncza dawka (N=86)	Podwójna dawka (N=81)
Wskaźnik seroprotekcji[1]	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

[1]wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem oznaczonym testem zahamowania hemaglutynacji (HI) ≥ 1:40.

Dodatkowo u 44,8% i 56,1% osób z poszczególnych grup doszło do czterokrotnego zwiększenia mian przeciwciał neutralizujących w surowicy od dnia 0 do dnia 42 oraz u 96,6% i 100% osób, miano wynosiło co najmniej 1:80 w dniu 42.

Dwanaście i dwadzieścia cztery miesiące po szczepieniu, miana przeciwciał neutralizujących były następujące:

Przeciwciała neutralizujące w surowicy	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004			
	12 miesięcy po szczepieniu		24 miesiące po szczepieniu	
	Pojedyncza dawka N=51	Podwójna dawka N=54	Pojedyncza dawka N=49	Podwójna dawka N=54
GMT[1]	274,8	272,0	391,0	382,8
Wskaźnik serokonwersji[2]	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
≥ 1:80[3]	82,4%	90,7%	91,8%	100%

[1] Średnie geometryczne mian;
[2] 4-krotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących w surowicy;
[3] % osób osiągających miano przeciwciał neutralizujących w surowicy na poziomie co najmniej 1:80.

U 297 osób powyżej 60. roku życia wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji dla szczepu A/Indonesia/5/2005 w 42. dniu od podania dwóch dawek szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 wynosiły 23%, a współczynnik serokonwersji wynosił 2,7. Miano przeciwciał neutralizujących nie niższe niż 1:40 lub 1:80 uzyskano odpowiednio u 87% i 67% spośród 87 badanych.

Osoby biorące udział w badaniu D-Pan-H5N1-010, które otrzymały pojedynczą dawkę szczepionki, były obserwowane pod kątem utrzymywania się przeciwciał anty-HA przeciw A/Indonesia/5/2005. Wskaźniki seroprotekcji wynosiły 16,3% oraz 4,7% odpowiednio w 12 i 24 miesiącu. Wskaźniki serokonwersji dla przeciwciał neutralizujących przeciw A/Indonesia/5/2005 wynosiły 15,7% oraz 12,2% odpowiednio w 12 i 24 miesiącu. Odsetek osób, które osiągnęły miana przeciwciał neutralizujących > 1/80 wynosił 54,9% oraz 44,9% odpowiednio w 12 i 24 miesiącu.

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 18 lat)

Dzieci w wieku od 6 do < 36 miesięcy

W badaniu klinicznym (Q-Pan-H5N1-023), 37 dzieciom w wieku od 6 do < 36 miesięcy podano dwie dawki szczepionki po 0,125 ml zawierającej szczep A/Indonesia/2005 H5N1 w dniu 0 i dniu 21.

Wskaźniki serokonwersji odpowiedzi immunologicznej dla przeciwciał anty-HA przeciw homologicznemu szczepowi (A/Indonesia/05/2005) w tej grupie wiekowej w dniu 42 (21 dni po drugiej dawce) były następujące:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 dni po 2. dawce (Dzień 42) N[1]=33
Wskaźnik serokonwersji[2]	100%
Współczynnik serokonwersji[3]	168,2

[1]zgodnie z protokołem (ATP) kohorty immunogenności;
[2]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 1:40, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;
[3]współczynnik serokonwersji: stosunek wzajemnego miana HI po szczepieniu do wzajemnego miana HI przed szczepieniem (Dzień 0).

U dzieci w wieku od 6 do < 36 miesięcy, które otrzymały dawkę 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023), 100% z nich (N=31) miało wskaźnik odpowiedzi poszczepiennej dla A/Indonesia/05/2005, 96,9% (N=32) miało wskaźnik odpowiedzi poszczepiennej dla heterologicznego szczepu A/Vietnam/1194/2004 i 96,9% (N=32) miało wskaźnik odpowiedzi poszczepiennej dla heterologicznego szczepu A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Pacjenci włączeni do Q-Pan-H5N1-023 byli obserwowani pod kątem utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej przeciwciał anty-HA przeciwko homologicznemu szczepowi A/Indonesia/05/2005 i heterologicznemu A/duck/Bangladesh/19097, szczepowi A/Vietnam/1194/2004 i szczepowi A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 po 12 miesiącach. Wskaźnik serokonwersji po 12 miesiącach od podania drugiej dawki u dzieci w wieku od 6 do < 36 miesięcy były następujące:

Przeciwciała anty-HA	0,125 ml			
	Odpowiedź immunologiczna dla	Odpowiedź immunologiczna dla A/duck/Bangladesh/19097/2013	Odpowiedź immunologiczna dla A/Vietnam/1194/2004	Odpowiedź immunologiczna dla A/gyrfalcon/Was

	A/Indonesia/05/2005			hington/41088-6/2014
	12 miesięcy po 2. dawce N[1]=33	12 miesięcy po 2. dawce N[1] = 29	12 miesięcy po 2. dawce N[1] = 29	12 miesięcy po 2. dawce N[1] = 29
Wskaźnik serokonwersji[2]	78,8%	20,7%	27,6%	0%

[1]zgodnie z protokołem (ATP) kohorty immunogenności w Dniu 385 (przetrwanie);
[2]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 1:40, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana.

W przypadku badania Q-PAN-H5N1-023, po szczepieniu podstawowym dwiema dawkami 0,125 ml zawierającymi szczep A/Indonesia/2005 (H5N1), podano jedną dawkę przypominającą tej samej szczepionki Q-H5N1 w 12. miesiącu. Odpowiedź immunologiczna anty-HA przeciwko A/Indonesia/05/2005 była oceniana 7 dni po dawce przypominającej. Wskaźniki serokonwersji są następujące:

Przeciwciała anty-HA	0,125 ml			
	Odpowiedź immunologiczna dla A/Indonesia/05/2005	Odpowiedź immunologiczna dla A/duck/Bangladesh/19097/2013	Odpowiedź immunologiczna dla A/Vietnam/1194/2004	Odpowiedź immunologiczna dla A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 dni po dawce przypominającej N[1]=33	7 dni po dawce przypominającej N[1] = 29	7 dni po dawce przypominającej N[1] = 29	7 dni po dawce przypominającej N[1] = 29
Wskaźnik serokonwersji[2]	100%	100%	100%	51.7%

[1]zgodnie z protokołem (ATP) kohorty immunogenności w Dniu 392 po podaniu dawki przypominającej;
[2]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 1:40, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana.

Dzieci od 36 miesięcy do < 18 lat

W badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-032), 312 dzieciom w wieku od 3 do < 18 lat podano dwie dawki 0,25 ml zawierające szczep A/Indonesia/2005 H5N1 w dniu 0 i 21. Poniższy wynik przedstawiono dla grupy, w której pacjenci otrzymali 2 dawki (D0, D21) H5N1 Indonesia i 1 dawkę przypominającą (D182) H5N1 Turkey (1,9 mikrograma HA + $AS03_B$), 1 dawkę (D364) Havrix. Dzwadzieścia jeden dni po podaniu drugiej dawki (Dzień 42), odpowiedzi immunologiczne pod względem wskaźnika serokonwersji przeciwko szczepowi homologicznemu były następujące:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna dla A/Indonesia/05/2005		Odpowiedź immunologiczna dla A/Turkey/01/2005	
	21 dni po 2. dawce N[1]=155		21 dni po 2. dawce N[1]=155	
	3 do < 10 lat N[2]=79	10 do < 18 lat N[2]=76	3 do < 10 lat N[2]=79	10 do < 18 lat N[2]=76

Wskaźnik serokonwersji[3]	100%	98,7%	100%	97,4%
Współczynnik serokonwersji[4]	118,9	78,3	36,2	21,0

[1]Dzień 42 kohorty ATP dla kohorty immunogenności;
[2]Dzień 42 kohorty ATP dla kohorty immunogenności dla danej kategorii wiekowej;
[3]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 1:40, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;
[4]współczynnik serokonwersji: stosunek wzajemnego miana HI po szczepieniu do wzajemnego miana HI przed szczepieniem (Dzień 0).

Pacjenci z badania D-Pan-H5N1-032 byli obserwowani pod kątem utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej przeciwko homologicznemu szczepowi A/Indonesia/05/2005 i heterologicznemu szczepowi A/Turkey/01/2005 po 6 miesiącach. Wskaźniki serokonwersji w Dniu 182 u dzieci w wieku od 3 do < 18 lat były następujące:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna dla A/Indonesia/05/2005		Odpowiedź immunologiczna dla A/Turkey/01/2005	
	Schemat 0, 21 dni		Schemat 0, 21 dni	
	Dzień 182 N[1]=155		Dzień 182 N[1]=155	
	3 do < 10 lat N[2]=79	10 do < 18 lat N[2]=76	3 do < 10 lat N[2]=79	10 do < 18 lat N[2]=76
Wskaźnik serokonwersji[3]	83,5%	73,7%	55,7%	40,8%
Współczynnik serokonwersji[4]	10,2	8,1	6,2	5,1

[1]Dzień 42 kohorty ATP dla kohorty immunogenności;
[2]Dzień 42 kohorty ATP dla kohorty immunogenności dla danej kategorii wiekowej;
[3]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 1:40, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;
[4]współczynnik serokonwersji: stosunek wzajemnego miana HI po szczepieniu do wzajemnego miana HI przed szczepieniem (Dzień 0).

U dzieci w wieku od 3 do < 18 lat, po szczepieniu podstawowym dwiema dawkami 0,25 ml zawierającymi szczep A/Indonesia/2005 (H5N1), podano w 6. miesiącu jedną dawkę przypominającą D-H5N1 zawierającą A/Turkey/2005/HA (D-PAN-H5N1-032). Poziom immunogenności po dawce przypominającej przeciwko A/Indonesia/05/2005 był oceniany po 10 dniach (Dzień 192), a utrzymywanie się przeciwciał po 6 miesiącach (Dzień 364) po dawce przypominającej. Wskaźniki serokonwersji i współczynniki serokonwersji w tych punktach czasowych były następujące:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna dla A/Indonesia/05/2005[1]	
	Dzień 192 N[1]=127	
	3 do < 10 lat N[2]=68	10 do < 18 lat N[2]=59
Wskaźnik serokonwersji[5]	100%	100%
Współczynnik serokonwersji[6]	142,6	94,4
	Dzień 364 N[3]=151	
	3 do < 10 lat N[4]=79	10 do < 18 lat N[4]=72
Wskaźnik serokonwersji[5]	100%	100%
Współczynnik serokonwersji[6]	42,4	30,4

[1]Miesiąc 6 ATP kohorty immunogenności;
[2]Miesiąc 6 ATP kohorty immunogenności dla konkretnej kategorii wiekowej;
[3]Miesiąc 12 ATP kohorty immunogenności;
[4]Miesiąc 12 ATP kohorty immunogenności dla danej kategorii wiekowej;
[5]wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu ≥ 1:40, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;
[6]współczynnik serokonwersji: stosunek wzajemnego miana HI po szczepieniu do wzajemnego miana HI przed szczepieniem (Dzień 0).

Podobne wyniki immunogenności dla szczepienia podstawowego były uzyskane w badaniu klinicznym (D-PAN-H5N1-009) przeprowadzonym u 102 dzieci w wieku od 3 do 5 i od 6 do 9 lat, które otrzymały 2 dawki po 0,25 ml szczepionki Adjupanrix zawierającej A/Vietnam/1194/2004. Co więcej badanie oceniało utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej przeciwko homologicznemu szczepowi A/Vietnam/1194/2004 do 24 miesięcy po drugiej dawce. Wskaźnik serokonwersji wyniósł 38,3% dla dzieci w wieku 3-5 lat i 22,9% dla dzieci w wieku 6-9 lat w 24. miesiącu. Zaobserwowano również reakcje krzyżowe przeciwciał przeciwko heterologicznemu szczepowi A/Indonesia/05/2005, które pomimo spadku miana, utrzymywały się do 24 miesięcy po podaniu drugiej dawki.

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 modelu fretek.

Cztery grupy po 6 fretek 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, w trzy do czterech dni po zakażeniu wirusem.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.
Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Leków dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, 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 zawiesiną:
Polisorbat 80
Oktoksynol 10
Tiomersal
Sodu chlorek (NaCl)
Disodu wodorofosforan dwunastowodny (Na_2HPO_4 x 12 H_2O)
Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)
Potasu chlorek (KCl)
Magnezu chlorek sześciowodny ($MgCl_2$ x 6 H_2O)
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

5 lat.
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 podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu uzyskania informacji o warunkach przechowywania po przygotowaniu produktu leczniczego do podania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera:
- jedno opakowanie z 10 fiolkami (ze szkła typu I) po 2,5 ml zawiesiny z korkiem (z gumy butylowej).
- jedno opakowanie z 10 fiolkami (ze szkła typu I) po 2,5 ml emulsji z korkiem (z gumy butylowej).

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Na Adjupanrix składają się dwa opakowania:
Zawiesina: wielodawkowa fiolka zawierająca antygen,
Emulsja: wielodawkowa fiolka zawierająca adiuwant.

Przed podaniem należy oba składniki zmieszać ze sobą.

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania szczepionki:

1. Przed zmieszaniem obu składników, emulsja (adiuwant) i zawiesina (antygen) powinny osiągnąć temperaturę pokojową (przez co najmniej 15 minut). Następnie należy wstrząsnąć każdą z fiolek i obejrzeć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zmian wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstek gumy pochodzącej z korka), nie należy mieszać składników szczepionki.
2. Szczepionkę należy zmieszać poprzez pobranie, za pomocą 5 ml strzykawki, całej zawartości fiolki zawierającej adiuwant i dodanie jej do fiolki zawierającej antygen. Zalecane jest dołączenie do strzykawki igły 23G. Jednakże, w przypadku, gdy ten rodzaj igły nie jest dostępny, może zostać wykorzystana igła 21G. W celu umożliwienia pobrania pełnej objętości, fiolkę zawierającą adiuwant należy trzymać w pozycji odwróconej.
3. Po dodaniu adiuwantu do antygenu, mieszaninę należy dobrze wstrząsnąć. Wymieszana szczepionka ma postać białawej do żółtawej jednorodnej mlecznej płynnej emulsji. W przypadku zaobserwowania zmian w wyglądzie, nie należy podawać szczepionki.
4. Objętość Adjupanrix w fiolce po zmieszaniu wynosi co najmniej 5ml. Szczepionkę należy podawać zgodnie z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 4.2)
5. Fiolkę należy wstrząsnąć przed każdym podaniem szczepionki i obejrzeć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zmiany wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstek gumy pochodzącej z korka), nie należy podawać szczepionki.
6. Każda dawka szczepionki 0,5 ml, 0,25 ml lub 125 ml pobierana jest do strzykawki do wstrzykiwań z odpowiednią podziałką i podawana domięśniowo. Zalecane jest dołączenie do strzykawki igły nie większej niż 23G.
7. Po zmieszaniu należy zużyć szczepionkę w ciągu 24 godzin. Szczepionka po zmieszaniu może być przechowywana w lodówce (2°C - 8°C) lub w temperaturze pokojowej nie przekraczającej 25°C. Jeśli zmieszana szczepionka jest przechowywana w lodówce przed każdym pobraniem z fiolki powinna osiągnąć temperaturę pokojową (przez co najmniej 15 minut).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/578/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 października 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 lipca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
01069 Dresden
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Adjupanrix może znaleźć się w obrocie jedynie w przypadku gdy została oficjalnie ogłoszona przez WHO/UE pandemia grypy, pod warunkiem, że podmiot odpowiedzialny należycie uwzględni oficjalnie ogłoszony szczep pandemiczny.

- **Oficjalne zwolnienie serii**

Zgodnie z artykułem 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzone przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Poza okresem pandemii, należy zachować normalną częstość oraz formę okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR), ze zwróceniem szczególnej uwagi na zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESI) i możliwe działania niepożądane, związane z adiuwantem. Należy uwzględnić dane z toczących się badań, lub faktycznego stosowania szczepów przygotowujących na pandemię grypy oraz wszelkie inne dane dotyczące bezpieczeństwa związane z systemem adiuwantu.

W celu skutecznego monitorowania bezpieczeństwa szczepionki Adjupanrix podczas oficjalnie ogłoszonej pandemii grypy H5N1, GSK Biologicals będzie przygotowywać comiesięczne uproszczone raporty PSUR wraz z podsumowaniem dystrybucji szczepionek, zgodnie z zaleceniami

CHMP dla planów PhV dotyczących szczepionek przeciwko grypie pandemicznej (EMEA/359381/2009). Przygotowanie i składanie raportów bezpieczeństwa opisano poniżej.

Cele uproszczonego PSUR

Cele uproszczonego PSUR, wskazane przez CHMP, obejmują następująco:

- Powiadomienie organów rejestracyjnych o AERs otrzymanych w określonym z góry okresie i mogących mieć najpoważniejsze następstwa dla stosunku korzyści do ryzyka podczas pandemii;
- Zgłaszanie wszelkich wstępnych obaw dotyczących bezpieczeństwa i traktowanie ich priorytetowo do dalszej oceny w ciągu odpowiednich ram czasowych.

Częstość składania

- Czas liczy się od pierwszego poniedziałku po dostawie pierwszej serii szczepionki.
- Zamknięcie pierwszego okresu zbierania danych (data lock-point) nastąpi 28 dni później.
- Złożenie raportu nastąpi nie później niż w dniu 43 (15 dni po zamknięciu pierwszego okresu zbierania danych (data lock-point)), zgodnie z ustaleniami z Europejską Agencją Leków (EMA) podczas pandemii grypy H1N1, ponieważ dzień 14 po zamknięciu pierwszego okresu zbierania danych (data lock-point) zawsze wypada w niedzielę.
- Raporty będą składane co miesiąc przez pierwszych 6 miesięcy pandemii.
- Cykliczność składania raportów będzie weryfikowana przez GSK Biologicals oraz (ko)-raportera w odstępach 6 miesięcznych.

Format uproszczonego raportu PSUR

Raport będzie zawierał następujące tabele ze zbiorczymi danymi przy użyciu formatu określonego w zaleceniach CHMP (EMEA/359381/2009) w kolejności podanej poniżej:

1. Przegląd wszystkich spontanicznych raportów z podziałem na poszczególne kraje, stratyfikowane w zależności od typu raportu (potwierdzone lub niepotwierdzone medycznie) i ciężkości, w okresie obejmowanym przez raport oraz łącznie.

2. Przegląd wszystkich spontanicznych zdarzeń niepożądanych w podziale na Klasyfikację Układów i Narządów (SOC), High Level Term (HLT) i Preferred Terms (PT), stratyfikowanych w zależności od typu raportu (potwierdzone lub niepotwierdzone medycznie) i zawierający liczbę przypadków śmiertelnych, w okresie obejmowanym przez raport oraz łącznie.

3. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESI) stratyfikowane w zależności od typu raportu (potwierdzone lub niepotwierdzone medycznie). Zdarzenia te zostaną zdefiniowane następująco:

– Zapalenie nerwu:	PT „zapalenie nerwu”
– Konwulsje:	wąski standaryzowany MedDRA query (SMQ) „konwulsje”
– Anafilaksja:	wąski SMQ „reakcje anafilaktyczne” i wąski SMQ “obrzęk naczynioruchowy”
– Zapalenie mózgu:	wąski SMQ „nieinfekcyjne zapalenie mózgu”
– Zapalenie naczyń:	wąski SMQ „zapalenie naczyń”
– Syndrom Guillain-Barré:	wąski SMQ „Syndrom Guillain-Barré” (PTs ‘Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna’ i ‘Polineuropatia demielinizacyjna’ zostaną zestawione w kategorii “Demielinizacja”)

- Demielinizacja : wąski SMQ ”demielinizacja’ (jako że GBS jest również zawarty w tym SMQ, będzie miało miejsce nachodzenie na siebie liczby przypadków w tych dwóch kategoriach)
- Porażenie Bell’a: PT „porażenie Bell’a”
- Narkolepsja: PT Narkolepsja; SMQ “Konwulsje”, SMQ “Uogólnione napady drgawkowe po szczepieniu”, SMQ “Zaburzenia immunologiczne/autoimmunologiczne”
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby: PT “Autoimmunologiczne zapalenie wątroby”, SMQ “Zaburzenia autoimmunologiczne o podłożu immunologicznym”
- Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych: PT “Zwiększone enzymy wątrobowe”, SMQ “Badania, oznaki I objawy związane z wątrobą”
- Potencjalne choroby o podłożu immunologicznym: GSKMQ_pIMD

4. Ciężkie działania niepożądane (SOC, HLT,PT) podzielone zgodnie z typem raportu (medycznie potwierdzone, medycznie nie potwierdzone), na okres objęty raportem oraz łącznie).

5. Wszystkie spontaniczne działania niepożądane w podziale na grupy wiekowe, wg. SOC, HTL oraz PT, podzielone zgodnie z typem raportu (medycznie potwierdzone, medycznie nie potwierdzone), za okres objęty raportem oraz łącznie. Należy zastosować następujący podział na grupy wiekowe: < 2 lata, 2-8 lat, ≥ 9 lat i wiek nieznany.

6. Wszystkie spontaniczne działania niepożądane (SOC, HTL, PT) występujące u kobiet w ciąży, podzielone zgodnie z typem raportu (medycznie potwierdzone, medycznie nie potwierdzone), na okres objęty raportem oraz łącznie.

Przy opracowywaniu danych będą wzięte pod uwagę następujące zalecenia:

- Tabela 1 PSUR będzie oparta na liczbie raportów, podczas gdy wszystkie inne tabele będą oparte na liczbie reakcji (przedstawionych na poziomie PT, posortowanych według SOC i HLT).
- Wszystkie tabele będą opierać się na danych generycznych, nie zaś specyficznych dla produktu przy założeniu, że nazwa produktu nie zostanie podana w znacznej części przypadków. Dane specyficzne dla produktu będą ocenione w ramach oceniania sygnałów.
- „Łącznie” oznacza wszystkie zdarzenia niepożądane od czasu zastosowania szczepionki.
- Wszystkie niepotwierdzone zdarzenia będą tymi, które zostały wprowadzone do ogólnoświatowej bazy danych bezpieczeństwa klinicznego GSK (zwanej ARGUS) do momentu zamknięcia pierwszego okresu zbierania danych (data lock-point) . Te, które nie zostały do tego momentu wprowadzone należy przedstawić w następnym uproszczonym raporcie PSUR.
- “Poważny” odnosi się do powagi zdarzenia przy zastosowaniu kryteriów regulacyjnych opartych na wynikach; ta definicja będzie stosowana we wszystkich tabelach.
- Formularze CIOMS I dotyczące przypadków śmiertelnych i raporty GBS będą dostarczane w załącznikach.

Zostanie przygotowane krótkie podsumowanie, w którym przedstawiona zostanie całkowita liczba nowych AER od ostatniego uproszczonego raportu PSUR, a potwierdzone sygnały i obszary zainteresowania zostaną wyróżnione, ocena sygnału zostanie potraktowana priorytetowo (w przypadku wielu sygnałów) oraz zapewnione zostaną odpowiednie ramy czasowe dla złożenia pełnego raportu z oceny sygnałów.

Sygnały dotyczący kobiet w ciąży będą podsumowane w tabeli zawierającej następujące elementy danych: wiek ciąży w momencie szczepienia, wiek ciąży w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego, zdarzenie niepożądane i wynik końcowy.

Raport dotyczący dystrybucji szczepionki:

W celu stworzenia kontekstu dla raportu PSUR, zawarte zostanie podsumowanie dotyczące dystrybucji szczepionki, które będzie dostarczało szczegółów dotyczących liczby dawek szczepionki rozprowadzonych w:

i) w państwach członkowskich UE w okresie zbierania danych dla poszczególnych serii,
ii) w państwach członkowskich UE łącznie,
iii) w pozostałych państwach.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W czasie pandemii, wnioskodawca będzie gromadził dane dotyczące bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej szczepionki pandemicznej i przedłoży te dane CHMP w celu dokonania ich oceny.	W oparciu o dane po rozpoczęciu stosowania szczepionki, gdy pojawi się pierwsze ognisko pandemii.
W czasie pandemii, wnioskodawca przeprowadzi prospektywne badania kohortowe, jak zostało to określone w Planie Monitorowania Działań Niepożądanych.	W oparciu o dane po rozpoczęciu stosowania szczepionki, gdy pojawi się pierwsze ognisko pandemii.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1 OPAKOWANIE Z 10 FIOLKAMI Z ZAWIESINĄ ORAZ 1 OPAKOWANIE Z 10 FIOLKAMI Z EMULSJĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adjupanrix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z adiuwantem

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy zawierający antygen odpowiadający:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) wariant szczepu (NIBRG-14) 3,75 mikrograma*

Adiuwant AS03 składający się z skwalenu, DL-α-tokoferolu i polisorbatu 80

* hemaglutynina

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 80
Oktoksynol 10
Tiomersal
Sodu chlorek (NaCl)
Disodu wodorofosforan dwunastowodny (Na_2HPO_4 x 12 H_2O)
Disodu wodorofosforan (Na_2HPO_4)
Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)
Potasu chlorek (KCl)
Magnezu chlorek sześciowodny ($MgCl_2$ x 6 H_2O)
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań

10 fiolek: zawiesina (antygen)
10 fiolek: emulsja (adiuwant)

Objętość po zmieszaniu 1 fiolki zawiesiny (2,5 ml) z 1 fiolką emulsji (2,5 ml) odpowiada **10 dawkom** po 0,5 ml szczepionki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania domięśniowego
Przed użyciem wstrząsnąć
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed podaniem zawiesina i emulsja powinny zostać zmieszane razem

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/578/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 10 FIOLEK Z ZAWIESINĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zawiesina do sporządzania emulsji do wstrzykiwań szczepionki Adjupanrix

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy zawierający antygen* odpowiadający:
3,75 mikrograma hemaglutyniny na dawkę
*Antygen: A/VietNam/1194/2004 (H5N1) wariant szczepu (NIBRG-14)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Polisorbat 80
Oktoksynol 10
Tiomersal
Sodu chlorek
Disodu wodorofosforan dwunastowodny
Potasu diwodorofosforan
Potasu chlorek
Magnezu chlorek sześciowodny
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina zawierająca antygen do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
10 fiolek: zawiesina
2,5 ml na fiolkę.
Po zmieszaniu z emulsją zawierającą adiuwant: **10 dawek** po 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania domięśniowego
Przed użyciem wstrząsnąć
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zawiesinę przed podaniem należy zmieszać z emulsją zawierającą adiuwant

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GSK Biologicals S.A., Rixensart – Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/578/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 10 FIOLEK Z EMULSJĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań szczepionki Adjupanrix

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Zawartość: adiuwant AS03 składający się z skwalenu (10,69 miligrama), DL-α-tokoferolu (11,86 miligrama) i polisorbatu 80 (4,86 miligrama)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Sodu chlorek
Disodu wodorofosforan
Potasu diwodorofosforan
Potasu chlorek
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Emulsja do wstrzykiwań zawierająca adiuwant
10 fiolek: emulsja
2,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania domięśniowego
Przed użyciem wstrząsnąć
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Emulsję przed podaniem należy zmieszać z zawiesiną zawierającą antygen

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GSK Biologicals S.A., Rixensart - Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/578/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
FIOLKA Z ZAWIESINĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zwiesina zawierająca antygen szczepionki Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) wariant szczepu (NIBRG-14)
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem zmieszać z emulsją zawierającą adiuwant

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Po zmieszaniu składników: zużyć w ciągu 24 godzin i nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Data i godzina zmieszania szczepionki:

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2,5 ml
Po zmieszaniu z emulsją zawierającą adiuwant: 10 dawek po 0,5 ml

6. INNE

Przechowywać w temperaturze 2°C-8°C, nie zamrażać, chronić od światła

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
FIOLKA Z EMULSJĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Emulsja zawierająca adiuwant szczepionki Adjupanrix
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem zmieszać z zawiesiną zawierającą antygen

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2,5 ml

6. INNE

Przechowywać w temperaturze 2ºC-8ºC, nie zamrażać, chronić od światła

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Adjupanrix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z adiuwantem

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:
1. Co to jest Adjupanrix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Adjupanrix
3. Jak stosować Adjupanrix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Adjupanrix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Adjupanrix i w jakim celu się ją stosuje

Co to jest Adjupanrix i w jakim celu się ją stosuje
Adjupanrix jest szczepionką przeznaczoną do stosowania w profilaktyce grypy w sytuacji oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Grypa pandemiczna jest rodzajem grypy, która ma miejsce w odstępach od kilku lat do wielu dziesiątek lat. W bardzo szybkim tempie rozprzestrzenia się na całym świecie. Objawy grypy pandemicznej są podobne do tych, które występują w czasie „zwykłej" grypy „sezonowej", ale zwykle przebieg choroby może być poważniejszy.

Jak działa Adjupanrix
Po podaniu szczepionki, system obronny organizmu (układ immunologiczny) osoby zaszczepionej wytwarza własną odporność (przeciwciała) przeciwko chorobie. Żaden ze składników szczepionki nie jest w stanie wywołać grypy.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek, może się zdarzyć, że Adjupanrix nie wywoła pełnej ochrony u wszystkich zaszczepionych osób.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem Adjupanrix

Nie należy stosować Adjupanrix:
- Jeśli kiedykolwiek wystąpiła zagrażająca życiu reakcja alergiczna (uczuleniowa) na którykolwiek składnik tej szczepionki (wymieniony w pkt. 6) lub na inne substancje, które mogą występować w bardzo małych ilościach, takie jak: białko jaja, białko kurze, owalbumina, formaldehyd, siarczan gentamycyny – antybiotyk, lub dezoksycholan sodu.
  - Wśród objawów uczulenia należy wymienić swędzącą wysypkę skórną, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy lub języka.
  - Jednakże w warunkach pandemii pacjent mimo wszystko może otrzymać szczepienie, pod warunkiem natychmiastowej dostępności odpowiedniego leczenia w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej.

W powyższych sytuacjach Adjupanrix nie powinna zostać podana.

W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem szczepionki należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Przed przyjęciem szczepionki Adjupanrix należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna (uczuleniowa) inna niż zagrażająca życiu na którykolwiek składnik szczepionki Adjupanrix (wymienione w punkcie 6.), lub na tiomersal, białko jaja, białko kurze, owalbuminę, formaldehyd, siarczan gentamycyny (antybiotyk) lub dezoksycholan sodu.
- jeśli występuje poważna infekcja z wysoką gorączką (temperatura ciała powyżej 38,0°C). W takim przypadku szczepienie zwykle zostaje przełożone do chwili wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna być przeciwwskazaniem do szczepienia, ale najpierw należy poradzić się lekarza, czy Adjupanrix może zostać podana.
- jeśli występują zaburzenia odporności, ponieważ wówczas odpowiedź na szczepienie może być osłabiona.
- jeśli u pacjenta ma być wykonane badanie w kierunku zakażenia niektórymi wirusami. W ciągu kilku pierwszych tygodni po szczepieniu Adjupanrix, wyniki tych badań mogą nie być prawidłowe. Jeśli lekarz zleci wykonanie powyższych testów, pacjent powinien go poinformować o szczepieniu Adjupanrix.
- jeśli występują problemy z krwawieniem lub siniaczeniem.

Po lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku może dojść do omdlenia.
W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta kiedyś wystąpiło omdlenie podczas podawania zastrzyku.

Jeśli występuje którykolwiek z powyższych przypadków (lub jeśli pacjent nie jest pewien), przed przyjęciem szczepionki Adjupanrix należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką. W takim przypadku szczepienie może nie być zalecane, albo może istnieć konieczność jego opóźnienia.

Dzieci w wieku < 6 lat
Jeśli ta szczepionka jest podawana dziecku, należy mieć świadomość, że po podaniu drugiej dawki działania niepożądane, szczególnie temperatura powyżej 38°C, mogą się nasilić. Dlatego też po podaniu każdej dawki szczepionki wskazane jest monitorowanie temperatury i podjęcie działań w celu jej obniżenia (takich jak podanie paracetamolu lub innych leków obniżających gorączkę).

Adjupanrix a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio lekach, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować oraz o otrzymanych ostatnio szczepionkach.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent przechodzi terapię (taką jak leczenie kortykosteroidami lub chemioterapię w przypadku nowotworów), która może wpływać na działanie układu immunologicznego. Adjupanrix może nadal zostać podana, ale odpowiedź pacjenta na szczepionkę może być osłabiona.

Adjupanrix nie powinno się stosować w tym samym czasie co innych szczepionek. Jeśli jednak musi to nastąpić, inna szczepionka powinna zostać podana w drugie ramię. W takim przypadku występujące działania niepożądane mogą być bardziej poważne.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tej szczepionki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn
Niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” mogą wpływać na zdolność obsługiwania maszyn lub pojazdów. Należy sprawdzić jak szczepionka Adjupanrix wpływa na pacjenta, przed rozpoczęciem tych aktywności.

Adjupanrix zawiera tiomersal
Szczepionka Adjupanrix zawiera tiomersal jako środek konserwujący i możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznej. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta (dorosłego lub dziecka) występują jakiekolwiek znane alergie.

Adjupanrix zawiera sód i potas
Adjupanrix zawiera w 1 dawce mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i mniej niż 1 mmol potasu (39 mg). To znaczy, że szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu” i „wolną od potasu”.

Adjupanrix zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 5 miligramów polisorbatu 80 na dawkę. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta (dorosłego lub dziecka) występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak stosować Adjupanrix

Dorośli w wieku 18 lat i starsi

- Osoby w wieku od 18 lat: pacjent otrzyma dwie dawki Adjupanrix (każda po 0,5 ml). Druga dawka powinna zostać podana w odstępie co najmniej trzech tygodni do dwunastu miesięcy po pierwszej dawce.

- Osoby w wieku od 80 lat: pacjent może otrzymać dwie podwójne dawki Adjupanrix. Pierwsze dwa wstrzyknięcia powinny zostać podane wybranego dnia, a kolejne dwa najlepiej po upływie 3 tygodni.

Dzieci w wieku od 6 do < 36 miesięcy

Pacjent otrzyma dwie dawki (każda po 0,125 ml równa jednej czwartej dawki dla dorosłych w przeliczeniu na wstrzyknięcie) szczepionki Adjupanrix. Druga dawka powinna zostać podana w odstępie co najmniej 3 tygodni po podaniu pierwszej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 36 miesięcy do < 18 lat

Pacjent otrzyma dwie dawki (każda po 0,25 ml równa połowie dawki dla dorosłych w przeliczeniu na wstrzyknięcie) szczepionki Adjupanrix. Druga dawka powinna zostać podana w odstępie co najmniej 3 tygodni po podaniu pierwszej dawki.

Szczepionka Adjupanrix będzie podana przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Szczepionka Adjupanrix zostanie podana jako wstrzyknięcie w mięsień.
- Zazwyczaj będzie to górna część ramienia.
- Drugie wstrzyknięcie zostanie wykonane w przeciwległe ramię.

W razie dalszych pytań dotyczących stosowania szczepionki należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, szczepionka ta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.
Po podaniu tej szczepionki mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Reakcje alergiczne:
Reakcja alergiczna może spowodować wystąpienie niebezpiecznego spadku ciśnienia krwi. Jeśli nie jest to leczone, może prowadzić do wstrząsu. Lekarze mają świadomość jego wystąpienia i są przygotowani do leczenia nagłych przypadków.

Inne działania niepożądane:

Działania niepożądane, które wystąpiły u dorosłych w wieku ≥ 18 lat

Bardzo często: mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób
- Ból głowy
- Uczucie zmęczenia
- Ból, zaczerwienienie, obrzęk lub twardy guzek w miejscu, gdzie wykonano wstrzyknięcie
- Gorączka
- Ból mięśni, ból stawów

Często: mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób
- Uczucie ciepła, świąd lub zasinienie w miejscu, gdzie wykonano wstrzyknięcie
- Wzmożona potliwość, dreszcze, objawy przypominające grypę
- Obrzęk węzłów chłonnych szyjnych, pachowych lub pachwinowych

Niezbyt często: mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 osób
- Mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp
- Senność
- Zawroty głowy
- Biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności
- Świąd, wysypka
- Ogólnie złe samopoczucie
- Bezsenność

Działania niepożądane, które wystąpiły u dzieci w wieku od 6 do < 36 miesięcy

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki
- Objawy ze strony żołądka i jelit (takie jak biegunka i wymioty)
- Zmniejszony apetyt
- Senność
- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Gorączka
- Drażliwość/Marudność

Często: mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki
- Zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 100 dawek szczepionki
- (Twardy) guzek, strup, siniak i wykwit skórny w miejscu wstrzyknięcia
- Obrzęk twarzy
- Wysypka, w tym czerwone krosty
- Pokrzywka

Działania niepożądane, które wystąpiły u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki
- Zmniejszony apetyt
- Senność
- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Drażliwość/Marudność

Często: mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki
- Objawy ze strony żołądka i jelit (takie jak nudności, biegunka, wymioty i ból brzucha)
- Gorączka
- Zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 100 dawek szczepionki
- Ból głowy
- Wysypka
- Ból mięśni
- Uczucie zmęczenia
- Dreszcze
- Zasinienie i świąd w miejscu wstrzyknięcia

Działania niepożądane, które wystąpiły u dzieci w wieku do 6 do < 18 lat

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki
- Ból głowy
- Ból mięśni
- Ból stawów
- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Uczucie zmęczenia

Często: mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki
- Objawy ze strony żołądka i jelit (takie jak nudności, biegunka, wymioty i ból brzucha)
- Nadmierna potliwość
- Gorączka
- Zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- Dreszcze

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż 1 na 100 dawek szczepionki
- Zmniejszony apetyt
- Drażliwość/Marudność
- Senność
- Drętwienie
- Zawroty głowy
- Omdlenie
- Drżenie
- Wysypka
- Wrzód skóry
- Sztywność mięśniowo-szkieletowa
- Świąd w miejscu wstrzyknięcia
- Ból pod pachami

U dzieci w wieku od 3 do 9 lat obserwowano również następujące działania niepożądane: siniaki, dreszcze i wzmożoną potliwość.

Działania niepożądane wymienione poniżej wystąpiły po podaniu szczepionek zawierających szczep H1N1, z adiuwantem AS03. Mogą one wystąpić również po podaniu szczepionki Adjupanrix. Jeżeli

wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

- Reakcje alergiczne prowadzące do niebezpiecznego spadku ciśnienia krwi, które jeśli nie są leczone mogą prowadzić do wstrząsu. Lekarze mają świadomość, że może wystąpić taka reakcja i są przygotowani do udzielenia pomocy w nagłych wypadkach
- Drgawki
- Uogólnione reakcje skórne, w tym pokrzywka (wysypka)

Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w ciągu kilku dni lub tygodni po szczepieniu szczepionkami przeciw grypie sezonowej. Mogą one również wystąpić w przypadku stosowania szczepionki Adjupanrix. Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę:

Bardzo rzadko: mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 osób
- Problemy z mózgiem i nerwami, takie jak zapalenie centralnego układu nerwowego (zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego), zapalenie nerwów lub rodzaj paraliżu nazywany zespołem Guillain-Barré.
- Zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypki skórne, ból kończyn oraz problemy z nerkami.

Rzadko: mogą dotyczyć mniej niż 1 na 1 000 osób
- Silny, przeszywający lub pulsujący ból wzdłuż przebiegu jednego z nerwów.
- Obniżenie liczby płytek krwi. Może to skutkować krwawieniami lub zasinieniem.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Adjupanrix

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przed przygotowaniem szczepionki:
Zawiesiny i emulsji nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

Po przygotowaniu szczepionki:
Po zmieszaniu składników, szczepionkę zużyć w ciągu 24 godzin i nie przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Adjupanrix

- **Substancja czynna:**
  Wirus grypy (rozszczepiony), inaktywowany, zawierający antygen*, co odpowiada:
  A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) wariant szczepu (NIBRG-14) 3,75 mikrograma**
  na 0,5 ml

  * namnażany w zarodkach kurzych
  ** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny

Szczepionka jest zgodna z rekomendacjami WHO oraz decyzjami UE dotyczącymi pandemii.

- **Adiuwant:**
  Szczepionka zawiera adiuwant AS03. który składa się ze skwalenu (10,69 miligrama), DL-α-tokoferolu (11,86 miligrama) i polisorbatu 80 (4,86 miligrama). Adiuwanty są stosowane w celu poprawy odpowiedzi organizmu na szczepienie.

- **Inne składniki:**
  Innymi skladnikami szczepionki są: polisorbat 80, oktoksynol 10, tiomersal, sodu chlorek (NaCl), disodu wodorofosforan dwunastowodny (Na_2HPO_4 x 12 H_2O), disodu wodorofosforan (Na_2HPO_4), potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4), potasu chlorek (KCl), magnezu chlorek sześciowodny ($MgCl_2$ x 6 H_2O), woda do wstrzykiwań

Jak wygląda Adjupanrix i co zawiera opakowanie

Zawiesina jest bezbarwnym, lekko opalizującym płynem.
Emulsja jest białawym do żółtawego jednorodnym mlecznym płynem.

Przed podaniem szczepionki obie komponenty muszą zostać zmieszane. Szczepionka po zmieszaniu ma postać białawej do żółtawej jednorodnej mlecznej płynnej emulsji.

Jedno opakowanie Adjupanrix składa się z:
- jednego opakowania z 10 fiolkami po 2,5 ml zawiesiny (antygenu)
- jednego opakowania z 10 fiolkami po 2,5 ml emulsji (adiuwantu)

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Lietuva
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

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

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Malta
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal
GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: ***{MM/YYYY}***

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach.
Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.
Europejska Agencja ds. Leków dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków: https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Na Adjupanrix składają się dwa opakowania:
Zawiesina: wielodawkowa fiolka zawierajaca antygen,
Emulsja: wielodawkowa fiolka zawierająca adiuwant.

Przed podaniem obie komponenty należy zmieszać.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podawania szczepionki

1. Przed zmieszaniem obu składników emulsja (adiuwant) i zawiesina (antygen) powinny osiągnąć temperaturę pokojową (przez co najmniej 15 minut), każdą fiolką należy wstrząsnąć i obejrzeć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zmiany wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstek gumy pochodzącej z korka), nie należy mieszać składników szczepionki.
2. Szczepionkę należy zmieszać poprzez pobranie przy pomocy 5 ml strzykawki całej zawartości fiolki zawierającej adiuwant i wstrzyknięcie jej do fiolki zawierającej antygen. Zalecane jest dołączenie do strzykawki igły 23G. Jednakże, w przypadku, gdy ten rodzaj igły nie jest dostępny, może zostać wykorzystana igła 21G. W celu umożliwienia pobrania pełnej objętości, fiolkę zawierającą adiuwant należy trzymać w pozycji odwróconej.
3. Po dodaniu adiuwantu do antygenu, mieszaniną należy mocno wstrząsnąć. Zmieszana szczepionka ma postać białawej do żółtawej jednorodnej mlecznej płynnej emulsji. W przypadku stwierdzenia zmian w wyglądzie, nie należy podawać szczepionki.
4. Objętość Adjupanrix w fiolce po zmieszaniu składników wynosi co najmniej 5 ml . Szczepionkę należy podawać zgodnie z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 3 „Jak stosować szczepionkę Adjupanrix”).
5. Przed podaniem fiolką należy wstrząsnąć i obejrzeć pod kątem występowania jakichkolwiek obcych cząstek i (lub) zmiany wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstek gumy pochodzącej z korka), nie należy podawać szczepionki.
6. Każda dawka szczepionki 0,5 ml lub 0,25 ml lub 0,125 ml pobierana jest do strzykawki do wstrzykiwań z odpowiednią podziałką i podawana domięśniowo. Zalecane jest dołączenie do strzykawki igły nie większej niż 23G.
7. Po zmieszaniu należy zużyć szczepionkę w ciągu 24 godzin. Szczepionka po zmieszaniu może być przechowywana w lodówce (2°C - 8°C) lub w temperaturze pokojowej nie przekraczającej 25°C. Jeśli zmieszana szczepionka jest przechowywana w lodówce przed każdym pobraniem z fiolki powinna ona osiągnąć temperaturę pokojową (przez co najmniej 15 minut).

Szczepionki nie wolno podawać donaczyniowo.

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