

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prepandrix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Prepandemiczna 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/Indonesia/05/2005 (H5N1) wariant szczepu (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrograma**

* namnażany w zarodkach kurzych

** hemaglutynina

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

Czynne uodpornienie przeciw podtypowi H5N1 wirusa grypy typu A.

Wskazanie to oparte jest na danych dotyczących immunogenności, pochodzących od zdrowych osób w wieku od 18 lat, którym podawano dwie dawki szczepionki przygotowanej ze szczepów podtypu H5N1 (patrz punkt 5.1).

Prepandrix należy stosować 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 w odstępie co najmniej trzech tygodni do dwunastu miesięcy od pierwszej dawki w celu uzyskania maksymalnej skuteczności.

Specjalne populacje

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

Pełny cykl szczepień szczepionką Prepandrix obejmuje podanie dwóch dawek. Jednak, w przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii grypy osoby, które wcześniej otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki Prepandrix zawierającej antygen HA pochodzący z innego kładu tego samego podtypu wirusa grypy jak szczep powodujący pandemię, mogą otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki Adjupanrix, zamiast dwóch dawek, które niezbędne są u osób wcześniej niezaszczepionych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki Prepandrix u dzieci w wieku poniżej 3 lat oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności uzyskane po podaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) oraz po podaniu połowy dawki szczepionki (tj. 1,875 µg HA oraz połowa dawki adiuwantu AS03) w dniach 0 i 21 dzieciom w wieku od 3 do 9 lat. Patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

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

W przypadku podawania podwójnej dawki, każda dawkę należy podawać w przeciwległe kończyny.

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. Patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.1.

Szczepienie powinno zostać odłożone u osób z chorobą przebiegającą z wysoką gorączką lub ostrą infekcją.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność przy podawaniu szczepionki osobom ze znaną nadwrażliwością (inną, niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1, tiomersal lub zanieczyszczenia (białko jaj, białko kurze, owalbuminę, formaldehyd, siarczan gentamycyny, dezoksycholan sodu).

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

Szczepionki Prepandrix nie wolno pod żadnym pozorem podawać donaczyniowo. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Pandemrix podskórną. Dlatego pracownicy ochrony zdrowia powinni ocenić korzyści i potencjalne ryzyko wynikające z podawania szczepionki osobom ze

stwierdzoną trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krwi, co mogłoby stanowić przeciwwskazanie do podania domięśniowego, o ile potencjalna korzyść przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionek z adiuwantem AS03 przed lub po innych typach szczepionek przeciw grypie przeznaczonych do stosowania prepanemicznego 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 (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.

Badania epidemiologiczne dotyczące innej szczepionki zawierającej adiuwant AS03 (szczepionka Pandemrix AH1N1, produkowana w tym samym miejscu wytwarzania co Prepandrix) 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. Aktualnie nie ma dowodów potwierdzających możliwość związku szczepionki Prepandrix z ryzykiem wystąpienia narkolepsji.

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat, które otrzymały dwie dawki szczepionki przygotowującej na pandemię grypy lub grypę odzwierzęcą (H5N1), wskazują na wzrost częstości występowania gorączki (temperatura mierzona pod pachą $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 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).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania szczepionki Pandemrix z innymi szczepionkami. Jeśli jednak wskazane jest jednoczesne zastosowanie innej szczepionki, szczepienie należy wykonać w różne kończyny. Trzeba zaznaczyć, że w takim wypadku 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 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

Obecnie nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Prepandrix u kobiet w ciąży.

Szczepionka z adiuwantem AS03 zawierająca hemaglutyninę pochodzącą z wariantu szczepu H1N1 została podana kobietom we wszystkich trymestrach ciąży. Informacja o wynikach uzyskanych od ponad 200 000 kobiet, które zostały zaszczepione w czasie ciąży jest aktualnie ograniczona. Nie ma dowodów dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych działań w przypadku ponad 100 ciąż, które były monitorowane w prospektywnym badaniu klinicznym.

Badania na zwierzętach przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Prepandrix zawierającej A/Vietnam.1194/2004 nie potwierdzają toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Dane pochodzące od ciężarnych kobiet, zaszczepionych inną, sezonową inaktywowaną szczepionką, nie zawierającą adiuwantu, nie potwierdzają występowania deformacji lub toksyczności u zarodków lub noworodków.

Podanie szczepionki Prepandrix kobiecie w ciąży może być rozważane, jeśli uważa się to za konieczne, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Karmienie piersią

Szczepionkę Prepandrix można stosować u kobiet w okresie laktacji.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych oceniano częstość występowania działań niepożądanych u około 5000 pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, którzy otrzymali szczepionkę Prepandrix zawierającą przynajmniej 3,75 mikrograma HA pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

U osób w wieku od 18 do 60 lat najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim po szczepieniu były ból w miejscu wstrzyknięcia (76,6%), bóle mięśni (46,8%), zmęczenie (43,6%), ból głowy (25,3%) oraz bóle stawów (13,5%).

U osób w wieku > 60 lat najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim po szczepieniu był ból w miejscu wstrzyknięcia (32,6%).

W badaniach klinicznych, w których pacjenci (N=201) otrzymali szczepionkę Prepandrix zawierającą 3,75 mikrograma HA/AS03 szczepu A/Indonesia/05/2005 (H5N1), typy i częstość występowania działań niepożądanych były podobne do tych podanych poniżej.

Lista działań niepożądanych

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

Częstości występowania działań niepożądanych określone są jako:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: limfadenopatia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Niezbyt często: parastezje, senność, zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia, wzmożona potliwość

Niezbyt często: świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów, bóle mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

Niezbyt często: złe samopoczucie

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

W okresie po wprowadzeniu do obrotu szczepionek z adiuwantem AS03 zawierających 3,75 µg HA otrzymanej z A/California/7/2009 (H1N1), obserwowano 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

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.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym (D-H5N1-009) oceniano reaktogenność u dzieci w wieku od 3 do 5 lat oraz w wieku od 6 do 9 lat, które otrzymały w odstępie 21 dni dwie dawki dla osób dorosłych (tj. 0,5 ml) lub dwukrotnie połowę dawki dla osób dorosłych (tj. 0,25 ml) szczepionki przygotowanej na pandemię (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 produkowanej w Dreźnie, Niemcy).

Różnice w częstości występowania działań niepożądanych o charakterze miejscowym i ogólnym po podaniu połowy dawki dla osób dorosłych lub po podaniu pełnej dawki dla osób dorosłych obserwowano po podaniu każdej z dawek. Podanie drugiej połowy dawki dla osób dorosłych lub drugiej dawki dla osób dorosłych nie spowodowało zwiększenia reaktogenności z wyjątkiem poziomów występowania zaburzeń ogólnych, które pojawiały się częściej po podaniu drugiej dawki, co szczególnie dotyczyło częstości występowania gorączki u dzieci w wieku < 6 lat. Częstość występowania działań niepożądanych na dawkę wyglądała następująco:

Działanie niepożądane	3-5 lat		6-9 lat	
	Połowa dawki podawanej osobom dorosłym	Dawka podawana osobom dorosłym	Połowa dawki podawanej osobom dorosłym	Dawka podawana osobom dorosłym
stwardnienie	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Ból	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Zaczerwienienie	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Obrzęk	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Gorączka (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Gorączka (>39°C)				
- Częstość na dawkę	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Częstość na osobę	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Senność	7,9%	13,4%	Nd	Nd
Drażliwość	7,9%	18,6%	Nd	Nd
Utrata apetytu	6,9%	16,5%	Nd	Nd
Drgawki	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

Nd=brak danych

W innych badaniach klinicznych, w których dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podawano szczepionkę Prepandrix, po podaniu drugiej dawki u dzieci w wieku poniżej 6 lat zaobserwowano wzrost częstości występowania niektórych działań niepożądanych (w tym bólesności w miejscu podania, zaczerwienienia i gorączki).

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

Odpowiedź immunologiczna przeciw szczepowi A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

W badaniu klinicznym (Q-Pan-H5N1-001), w którym dwie dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005, zostały podane w 0 i 21 dniu 140 pacjentom w wieku od 18 do 60 lat wytwarzanie przeciwciał anty-hemaglutyninowych (anty-HA) wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na szczep 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

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

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

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

Czterokrotny wzrost poziomu przeciwciał neutralizujących w surowicy obserwowano u 79,2% pacjentów dwadzieścia jeden dni po podaniu pierwszej dawki, u 95,8% dwadzieścia jeden dni po podaniu drugiej dawki oraz u 87,5% sześć miesięcy po podaniu drugiej dawki.

W drugim badaniu klinicznym 49 osób w wieku 18-60 lat otrzymało dwie dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 w dniach 0 i 21. Po 42 dniach wskaźnik serokonwersji dla przeciwciał anty-HA wynosił 98%, wszystkie osoby miały ochronny poziom przeciwciał i współczynnik serokonwersji wynosił 88,6. Dodatkowo u wszystkich osób miana przeciwciał neutralizujących były na poziomie przynajmniej 1:80.

Podanie szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-009), dzieci w wieku od 3 do 5 oraz od 6 do 9 lat otrzymały dwie dawki dla osób dorosłych (0,5 ml) lub dwa wstrzyknięcia połowy dawki dla osób dorosłych (0,25 ml) szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej z

A/Vietnam/1194/2004 H5N1, w dniach 0 i 21. W dniu 42 wytwarzanie przeciwciał anty-HA wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004			
	3 to 5 lat		6 to 9 lat	
	Połowa dawki N=49	Pełna dawka N=44	Połowa dawki N=43	Pełna dawka N=43
Wskaźnik seroprotekcji ¹	95,9%	100%	100%	100%
Wskaźnik serokonwersji ²	95,9%	100%	100%	100%
Współczynnik serokonwersji ³	78,5	191,3	108,1	176,7

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

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

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

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

Osoby biorące udział w badaniu D-Pan-H5N1-009 były obserwowane w kierunku utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej. Wskaźniki seroprotekcji o 12 i 24 miesiące po podaniu szczepionki wyglądały następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004					
	3-5 lat					
	6 miesięcy po szczepieniu		12 miesięcy po szczepieniu		24 miesiące po szczepieniu	
	Połowa dawki (N=50)	Pełna dawka (N=29)	Połowa dawki (N=47)	Pełna dawka (N=27)	Połowa dawki (N=27)	Pełna dawka (N=26)
Wskaźnik seroprotekcji ¹	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

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

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004					
	6-9 lat					
	6 miesięcy po szczepieniu		12 miesięcy po szczepieniu		24 miesiące po szczepieniu	
	Połowa dawki (N=44)	Pełna dawka (N=41)	Połowa dawki (N=37)	Pełna dawka (N=35)	Połowa dawki (N=37)	Pełna dawka (N=34)
Wskaźnik seroprotekcji ¹	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

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

W dniu 42 oraz po 6, 12 i 24 miesiącach wytwarzanie przeciwciał neutralizujących wyglądało następująco:

Przeciwciała	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004
--------------	---

neutralizujące w surowicy					
	3-5 lat				
	21 dni po drugiej dawce		6 miesięcy po szczepieniu	12 miesięcy po szczepieniu	24 miesiące po szczepieniu
	Półowa dawki N=47	Pełna dawka N=42	Półowa dawki N=49	Półowa dawki N=47	Półowa dawki N=47
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5
Wskaźnik serokonwersji ²	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%
$\geq 1:80^3$	100%	100%	100%	93,6%	95,7%

¹ średnia geometryczna miana

² 4-krotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących w surowicy

³ % osób osiągających miano przeciwciał neutralizujących w surowicy na poziomie przynajmniej 1:80

Przeciwciała neutralizujące w surowicy	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004				
	6-9 lat				
	21 dni po drugiej dawce		6 miesięcy po szczepieniu	12 miesięcy po szczepieniu	24 miesiące po szczepieniu
	Półowa dawki N=42	Pełna dawka N=42	Półowa dawki N=40	Półowa dawki N=36	Półowa dawki N=38
GMT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Wskaźnik serokonwersji ²	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%
$\geq 1:80^3$	100%	100%	100%	86,1%	97,4%

¹ średnia geometryczna miana

² 4-krotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących w surowicy

³ % osób osiągających miano przeciwciał neutralizujących w surowicy na poziomie przynajmniej 1:80

Europejska Agencja ds. Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań Pandemicznej szczepionki przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowanej, z adiuwantem produkcji GlaxoSmithKline Biologicals w jednej lub więcej grupach dzieci i młodzieży w infekcji grypowej spowodowanej przez szczep wirusa grypy zawarty w szczepionce lub szczep pokrewny do zawartego w szczepionce (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczącej podawania u dzieci).

Reakcje krzyżowe wywołane przez szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą 3,75 µg hemaglutyniny HA pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Po dwóch dawkach szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 mikrograma hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 podanych w 0 i 21 dniu 140 osobom w wieku 18-60 lat wytwarzanie przeciwciał anty-HA przeciw A/Vietnam/1194/2004 było następujące:

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) $\geq 1:40$;

² wskaźnik serokonwersji: odsetek osób seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których doszło po szczepieniu 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 przeciw A/Vietnam w surowicy uzyskano u 49% badanych 21 dni po pierwszej dawce, u 67,3% 21 dni po drugiej dawce i u 44,9% sześć miesięcy po drugiej dawce.

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

W podgrupie dzieci w wieku od 3 do 5 lat oraz od 6 do 9 lat, które otrzymały dwie pełne dawki dla osób dorosłych lub dwie połowy dawki dla osób dorosłych szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), wytwarzanie przeciwciał anty-HA przeciw A/Indonesia/5/2005 w dniu 42 wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005			
	3 do 5 lat		6 do 9 lat	
	Połowa dawki N=49	Pełna dawka N=44	Połowa dawki N=43	Pełna dawka N=43
Wskaźnik seroprotekcji ¹	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Wskaźnik serokonwersji ²	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Współczynnik serokonwersji ³	10,7	33,6	12,2	18,5

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

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

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

Osoby biorące udział w badaniu D-Pan-H5N1-009 były obserwowane w kierunku utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej. Seroprotekcja w 6, 12 i 24 miesiącu wyglądała następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005					
	3 do 5 lat					
	Miesiąc 6		Miesiąc 12		Miesiąc 24	
	Połowa dawki N=49	Pełna dawka N=27	Połowa dawki N=47	Pełna dawka N=27	Połowa dawki N=47	Pełna dawka N=26
Wskaźniki seroprotekcji ¹	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

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

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005
----------------------	--

	6 do 9 lat					
	Miesiąc 6		Miesiąc 12		Miesiąc 24	
	Połowa dawki N=42	Pełna dawka N=34	Połowa dawki N=36	Pełna dawka N=35	Połowa dawki N=37	Pełna dawka N=34
Wskaźnik seroprotekcji ¹	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

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

Dodatkowo w grupie dzieci, które otrzymały połowę dawki szczepionki, ilość osób z mianem przeciwciał neutralizujących powyżej 1:80 pozostała wysoka, aż do 24 miesiąca po podaniu pierwszej dawki. Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących wyglądało następująco:

Przeciwciała neutralizujące w surowicy	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005							
	3 do 5 lat				6 do 9 lat			
	Dzień 42 N=46	Miesiąc 6 N=48	Miesiąc 12 N=47	Miesiąc 24 N=47	Dzień 42 N=42	Miesiąc 6 N=40	Miesiąc 12 N=35	Miesiąc 24 N=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Odsetek seropozytywności ²	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
$\geq 1:80$ ³	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

¹ średnia geometryczna miana

² 4-krotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących w surowicy

³ % osób osiągających miano przeciwciał neutralizujących w surowicy na poziomie przynajmniej 1:80

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 Prepandrix zawierającej szczep A/Vietnam/1194/2004 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%.

Jedną dawkę szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005 podano po jednej lub dwóch dawkach szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004.

W badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-012) osoby w wieku 18–60 lat otrzymały dawkę szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg 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 µg 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 dwoma dawkami	Po szczepieniu pierwotnym jedną dawką	Po szczepieniu pierwotnym dwoma 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) $\geq 1:40$;

² wskaźnik serokonwersji po dawce przypominającej: odsetek osób, seronegatywnych przed podaniem dawki przypominającej, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, 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 szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 μg 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 μg 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-H5N1-015) 39 osób w wieku 18–60 lat otrzymało dawkę szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 μg hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/5/2005 czternaście miesięcy po podaniu dwóch dawek szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 μg hemaglutyniny pochodzącej 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 otrzymały jedną dawkę szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającą 3,75 μg HA pochodzącą 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.

Inne informacje:

Poziomy przeciwciał anty-HA oraz przeciwciał neutralizujących przeciwko A/Indonesia/05/2005 uzyskane po zastosowaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 μg hemaglutyniny pochodzącej z tego samego szczepu osiągnęły wartości porównywalne do odpowiedzi

immunologicznej przeciwko A/Vietnam/1194/2004 wywołanej przez szczepionkę z adiuwantem AS03 zawierającą 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej z tego samego szczepu. Z tego powodu uważa się, że dane uzyskane dla szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 można odnosić do szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Indonesia/05/2005.

W innym badaniu klinicznym, w którym badano immunogenność szczepionki z adiuwantem zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) u osób w wieku 18-60 lat, wytwarzanie przeciwciał anti-HA było następujące:

Przeciwciała anti-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 szczepieniu pierwszą dawką N=925	21 dni po szczepieniu drugą dawką N=924	21 dni po szczepieniu pierwszą dawką N=55	7 dni po szczepieniu drugą dawką N=47	21 dni po szczepieniu drugą dawką 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) $\geq 1:40$;

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

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

Po podaniu dwóch dawek szczepionki w odstępach 21 dni lub 6 miesięcy, u 96% osób doszło do 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał neutralizujących w surowicy i 98-100% osób wykazywało miano na poziomie przynajmniej 1:80.

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

Przeciwciała anti-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
Seroprotection rate ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

W innym badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-010) 297 osoby w wieku > 60 lat (dodatkowo wyróżniono podgrupy: 61-70, 71-80 i > 80 roku życia) otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) w dniach 0 i 21. W dniu 42 wytwarzanie przeciwciał anti-HA było następujące:

Przeciwciała	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004 (D42)
--------------	---

anty-HA						
	61-70 lat		71-80 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

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

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

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

Mimo wystarczającej odpowiedzi immunologicznej w dniu 42 po dwukrotnym podaniu pojedynczej dawki szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 μ g hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), 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 μ g hemaglutyniny pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Jednakże, po dwukrotnym podaniu podwójnej dawki szczepionki, wskaźnik seroprotekcji w dniu 42 wynosił 75%.

Osoby biorące udział w badaniu D-Pan-H5N1-010 były obserwowane w kierunku utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej. Wskaźniki seroprotekcji 6, 12 i 24 miesiące po szczepieniu wyglądały następująco:

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

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

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 przynajmniej 1:80 w dniu 42.

Dwanaście i dwadzieścia cztery miesiące po szczepieniu, miana przeciwciał neutralizujących wyglądały następująco:

Przeciwciała neutralizujące w surowicy	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004	
	12 miesięcy po szczepieniu	24 miesiące po szczepieniu

	Dawka pojedyncza N=51	Dawka podwójna N=54	Dawka pojedyncza N=49	Dawka podwójna 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 średnia geometryczna miana

² 4-krotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących w surowicy

³ % osób osiągających miano przeciwciał neutralizujących w surowicy na poziomie przynajmniej 1:80

Dane z badań nieklinicznych:

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

Cztery grupy po 6 fretok 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.

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 embrionu i płodu i toksyczności po urodzeniu (do końca okresu laktacji), nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość przeprowadzono z wykorzystaniem szczepionki Prepandrix zawierającej szczep A/Vietnam/1194/2004.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z zawiesiną:

Polisorbat 80

Oktoksynol 10

Tiomersal

Sodu chlorek (NaCl)

Disodu wodorofosforan (Na₂HPO₄)

Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)
Potasu chlorek (KCl)
Magnezu chlorek (MgCl_2)
Woda do wstrzykiwań

Fiolka z emulsją:

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

Adiuwanty patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

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 (2°C - 8°C).

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

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

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

Na szczepionkę Prepandrix składają się dwa opakowania:

Zawiesina: wielodawkowa fiołka zawierająca antygen

Emulsja: wielodawkowa fiołka zawierająca adiuwant .

Przed podaniem należy oba składniki mieszać 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), szczepionkę zniszczyć.
2. Szczepionkę należy mieszać 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 antygeny, mieszaninę należy dobrze wstrząsnąć. Wymieszana szczepionka ma postać białawej do żółtawej jednorodnej mlecznej płynnej emulsji. W przypadku zaobserwowania zmian w wyglądzie, szczepionkę należy zniszczyć.
4. Objętość szczepionki Prepandrix 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), szczepionkę zniszczyć.
6. Każda dawka szczepionki 0,5 ml pobierana jest do 1 ml strzykawki do iniekcji i podawana jest domięśniowo. Zalecane jest dołączenie do strzykawki igły nie większej niż 23G.
7. Po zmieszaniu szczepionkę należy zużyć 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)..

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/453/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 maja 2008
Data ostatniego przedłużenia ważności pozwolenia: 28 Listopada 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://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**

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

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstraße 40, D-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 z przepisu lekarza.

- **Oficjalne zwalnianie serii:**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego**

Wymogi dotyczące składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE, który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków, oraz wszelkimi jego aktualizacjami.

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.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE OPAKOWANIE Z 50 FIOLKAMI Z ZAWIESINĄ ORAZ 2 OPAKOWANIA Z 25 FIOLKAMI Z EMULSJĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prepandrix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Prepandemiczna 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/Indonesia/05/2005 (H5N1) wariant szczepu (PR8-IBCDC-RG2) 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 (Na_2HPO_4)
Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)
Potasu chlorek (KCl)
Magnezu chlorek (MgCl_2)
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań

50 fiolek: zawiesina (antygen)

50 fiolek: emulsja (adiuwant)

Objętość po zmieszaniu 1 fiołki zawiesiny (2,5 ml) z 1 fiołką 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 NIEUŻYTEGO 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/453/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku 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:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 50 FIOLEK Z ZAWIESINĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zawiesina do sporządzania emulsji do wstrzykiwań szczepionki Prepandrix.
Prepandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion, inaktywowana, z adiuwantem)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy zawierający antygen* odpowiadający

3,75 mikrograma hemaglutyniny/dawkę

* Antygen: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) wariant szczepu (PR8-IBCDC-RG2)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Polisorbat 80

Oktoksynol 10

Tiomersal

Sodu chlorek

Disodu wodorofosforan

Potasu diwodorofosforan

Potasu chlorek

Magnezu chlorek

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina zawierająca antygen do sporządzania emulsji do wstrzykiwań

50 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

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**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/453/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 25 FIOLEK Z EMULSJĄ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań szczepionki Prepandrix

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
25 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 mieszać z zawiesiną zawierającą antygen.

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**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/453/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
FIOŁKA Z ZAWIESINĄ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zwiesina zawierająca antygen szczepionki Prepandrix
A/Indonesia/05/2005 (H5N1) like strain used (PR8-IBCDC-RG2)
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem mieszać z emulsją zawierającą adiuwant.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Po zmieszaniu: zużyć w ciągu 24 godzin i nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Data i godzina mieszania 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 Prepandrix
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem mieszać 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 2°C-8°C, nie zamrażać, chronić od światła

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Prepandrix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań

Prepandemiczna 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.
- Szczepionkę tę przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek 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 szczepionka Prepandrix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Prepandrix
3. Jak stosować szczepionkę Prepandrix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Prepandrix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Co to jest szczepionka Prepandrix i w jakim celu się ją stosuje

Prepandrix jest szczepionką stosowaną u dorosłych w wieku od 18 lat. Jest przeznaczony do podawania przed lub w trakcie następnej pandemii grypy w celu zapobiegania grypie wywołanej wirusem szczepu H5N1.

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 przebieg choroby może być poważniejszy.

Jak działa szczepionka Prepandrix

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 Prepandrix nie wywoła pełnej ochrony u wszystkich zaszczepionych osób.

2. Informacje ważne przed przyjęciem szczepionki Prepandrix

Nie należy stosować szczepionki Prepandrix:

- jeśli kiedykolwiek wystąpiła zagrażająca życiu reakcja alergiczna (uczuleniowa) na którykolwiek składnik tej szczepionki (wymienione w pkt.6) lub na inne substancje, które mogą występować w bardzo małych ilościach, takie jak: białko jaja i białko kurze, owalbumina, formaldehyd, siarczan gentamycyny (antybiotyk) lub dezoksycholan sodu. Wśród objawów uczulenia należy wymienić swędzącą wysypkę skórą, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy lub języka.

- jeśli występuje poważna infekcja z wysoką gorączką (temperatura ciała powyżej 38,0°C). W takim przypadku szczepienie zostanie przełożone do chwili wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna być przeciwwskazaniem do szczepienia, ale najpierw należy poradzić się lekarza, czy szczepionka Prepandrix może zostać podana.

W powyższych sytuacjach szczepionka Pandemrix nie powinna zostać podana. W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem szczepionki należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

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

- jeśli kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna (uczuleniowa) inna niż zagrażająca życiu na którykolwiek składnik zawarty w tej szczepionce (wymienione w punkcie 6.), lub na tiomersal, białko jaja i białko kurze, owalbumina, formaldehyd, siarczan gentamycyny (antybiotyk) lub dezoksychohan sodu
- jeśli występują problemy z układem immunologicznym, gdyż odpowiedź na szczepienie może być niewystarczająca
- jeśli u pacjenta ma być wykonane badanie w kierunku zakażenia niektórymi wirusami. W ciągu kilku pierwszych tygodni po szczepieniu szczepionką Prepandrix wyniki tych badań mogą nie być prawidłowe. Jeżeli lekarz zleci wykonanie powyższych testów, pacjent powinien poinformować go o szczepieniu szczepionką Prepandrix.
- jeśli występują problemy z krwieniem lub siniaceniem.

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 Prepandrix należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką. W takim przypadku szczepienie może nie być zalecane, albo może istnieć konieczność jego opóźnienia.

Dzieci

Jeśli ta szczepionka jest podawana dziecku, należy mieć świadomość, że po podaniu drugiej dawki mogą się nasilić działania niepożądane, szczególnie temperatura powyżej 38°C. 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).

Szczepionka Prepandrix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować oraz o otrzymanych ostatnio szczepionkach.

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

Szczepionka Prepandrix nie powinna być podawana jednocześnie z innymi szczepionkami. 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 obsługi maszyn lub pojazdów. Należy sprawdzić jak szczepionka Prepandrix wpływa na pacjenta, przed rozpoczęciem tych aktywności.

Prepandrix zawiera tiomersal

Szczepionka Prepandrix zawiera tiomersal jako substancję konserwującą i dlatego jest możliwe wystąpienie u pacjenta reakcji alergicznej. Należy powiadomić lekarza o wszystkich występujących uczuleniach.

Pandenrix zawiera sód i potas.

Szczepionka Prepandrix zawiera w 1 dawce poniżej 1 mmola sodu (23 mg) i poniżej 1 mmola potasu (39 mg). Może być uznana za produkt leczniczy praktycznie pozbawiony sodu i potasu.

3. Jak stosować szczepionkę Prepandrix

- od 18 roku życia i powyżej: pacjent otrzyma dwie dawki szczepionki Prepandrix. Druga dawka powinna zostać podana w odstępie co najmniej trzech tygodni do dwunastu miesięcy po pierwszej dawce.
- od 80 roku życia i powyżej: pacjent może otrzymać dwie podwójne dawki szczepionki Prepandrix. Pierwsze dwa wstrzyknięcia powinny zostać podane wybranego dnia, a kolejne dwa najlepiej po upływie 3 tygodni.

Stosowanie szczepionki u dzieci

W badaniu klinicznym dzieci w wieku od 3 do 9 lat otrzymały dwie dawki dla osób dorosłych (0,5 ml) lub dwie połowy dawki dla osób dorosłych (0,25 ml) podobnej szczepionki zawierającej szczep A/Vietnam/1194/2004. Lekarz zdecyduje o wielkości dawki podawanej dziecku.

Szczepionka Prepandrix będzie podana przez lekarza lub pielęgniarkę.

- Jako wstrzyknięcie w mięsień.
- Zazwyczaj będzie to górna część ramienia.
- Drugie wstrzyknięcie zostanie wykonane w przeciwległe ramiona.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ta szczepionka może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

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:

Bardzo często: mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób

- Uczucie zmęczenia
- Ból głowy
- 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
- Wzmoczona 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
- Zawroty głowy
- Senność
- Bezsenność
- Biegunka, wymioty, ból brzucha, nudności
- Świąd, wysypka
- Złe samopoczucie

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci

W badaniu klinicznym dzieci w wieku od 3 do 9 lat otrzymały dwie dawki dla osób dorosłych (0,5 ml) lub dwie połowy dawki dla osób dorosłych (0,25 ml) podobnej szczepionki A/Vietnam/1194/2004. Częstość występowania działań niepożądanych była niższa w grupie dzieci, które otrzymały połowę dawki dla osób dorosłych. Nie nastąpiło zwiększenie częstości po podaniu drugiej dawki bez względu na to, czy dziecko otrzymało połowę czy pełną dawkę dla osób dorosłych, z wyjątkiem niektórych działań niepożądanych, które występowały częściej po podaniu drugiej dawki, szczególnie gorączka u dzieci w wieku < 6 lat.

W innych badaniach klinicznych, w których dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podawano szczepionkę Prepandrix, u dzieci w wieku poniżej 6 lat po podaniu drugiej dawki zaobserwowano wzrost częstości występowania niektórych działań niepożądanych (w tym bolesności w miejscu podania, zaczerwienienia i gorączki).

Działania niepożądane wymienione poniżej wystąpiły po podaniu szczepionek zawierających szczep H1N1, z adiuwantem AS03. Mogą one wystąpić również po podaniu szczepionki Prepandrix. 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 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”. Te działania niepożądane mogą również wystąpić w przypadku stosowania szczepionki Prepandrix. Jeśli wystąpi którykolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

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 paralizu nazywany zespołem Guillain-Barré
- Zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypki skórne, ból kończyn oraz problemy z nerkami.

Rzadko: dotyczą mniej niż 1 na 1000 osób

- Silny, przeszywający lub pulsujący ból wzdłuż przebiegu jednego lub więcej nerwów
- Obniżenie liczby płytek krwi. Może to skutkować krwawieniami lub zasinieniami

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy porozmawiać z lekarzem. Dotyczy to wszelkich możliwych działań niepożądanych nie wymienionych w tej ulotce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. 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 szczepionkę Prepandrix

Przechowywać szczepionkę 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 szczepionkę zużyć w ciągu 24 godzin i nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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 szczepionka Prepandrix:

- **Substancja czynna:**

Wirus grypy (rozszczepiony), inaktywowany, zawierający antygen*, co odpowiada:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) wariant szczepu (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrograma** na 0,5 ml

* namnażany w zarodkach kurzych

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny

- **Adiuwant:**

Szczepionka zawiera adiuwant AS03, który składa się z 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 składnikami szczepionki są: polisorbat 80, oktoksynol 10, tiomersal, sodu chlorek, disodu wodorofosforan, potasu diwodorofosforan, potasu chlorek, magnezu chlorek, woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka Prepandrix 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 szczepionki Prepandrix składa się z:

- jednego opakowania z 50 fiolkami po 2,5 ml zawiesiny (antygen)
- dwóch opakowań z 25 fiolkami po 2,5 ml emulsji (adiuwant)

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:

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: +370 6 264 90 00

info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Тел. + 359 2 953 10 34

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 Kft.

Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd

Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel: + 49 (0)89 360448701

produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)30 69 38 100

nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: +372 667 6900

estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E

Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

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 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@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 (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych: <http://www.ema.europa.eu/>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Na szczepionkę Prepandrix składają się dwa opakowania:

Zawiesina: wielodawkowa fiolka zawierająca 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 fiolkę 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), szczepionkę należy zniszczyć.
2. Szczepionkę należy mieszać 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 antygeny, mieszaninę należy mocno wstrząsnąć. Zmieszana szczepionka ma postać białawej do żółtawej jednorodnej mlecznej płynnej emulsji. W przypadku stwierdzenia zmian w wyglądzie, szczepionkę należy zniszczyć.
4. Objętość szczepionki Prepandrix w fiolce po zmieszaniu składników wynosi co najmniej 5ml . Szczepionkę należy podawać zgodnie z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 3 „Jak stosować szczepionkę Prepandrix”)
5. Przed podaniem fiolkę 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), szczepionkę zniszczyć.
6. Każda dawka szczepionki 0,5 ml pobierana jest do 1 ml strzykawki do wstrzykiwań i podawana domięśniowo. Zalecane jest dołączenie do strzykawki igły nie większej niż 23G.
7. Po zmieszaniu szczepionkę należy zużyć 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 należy podawać donaczyniowo.

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu