

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pandemrix, suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze.

Pandemická vakcína proti chřipce (H1N1)v (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po smísení obsahuje 1 dávka (0,5 ml):

Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen* ekvivalentní:

3,75 mikrogramu**

A/California/7/2009 (H1N1)v- varianta kmene (X-179A)

* připraveno ve vejcích

** haemagglutininum

Tato vakcína splňuje doporučení SZO a rozhodnutí EU pro pandemii.

Adjuvans AS03 obsahující skvalen (10,69 miligramu), DL- α -tokoferol (11,86 miligramu) a polysorbát 80 (4,86 miligramu).

Smísením suspenze s emulzí vznikne v lahvičce vícedávková vakcína. Množství dávek v lahvičce naleznete v bodu 6.5.

Pomocné látky: Vakcína obsahuje 5 mikrogramů thiomersalu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze.

Suspenze je bezbarvá slabě opalescentní tekutina.

Emulze je bělavá homogenní tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky během oficiálně vyhlášené pandemické situace (viz body 4.2 a 5.1).

Pandemická vakcína proti chřipce se má používat v souladu s oficiálními směrnicemi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování je založeno na dostupných údajích z probíhajících klinických studií u zdravých subjektů, kteří byli očkováni jednou nebo dvěma dávkami vakcíny Pandemrix (H1N1) a z klinických studií u zdravých subjektů, kteří byli očkováni dvěma dávkami vakcíny Pandemrix obsahující HA odvozený z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

/Údaje z klinických hodnocení s jednou nebo oběma verzemi vakcíny Pandemrix, jak podrobně uvedeno v bodech 4.4, 4.8 a 5.1, jsou omezená (dospělí ve věku 60 – 79 let a děti ve věku 10 až 17 let), velmi omezená (dospělí ve věku 80 let a starší, děti ve věku 6 měsíců až 9 let), nebo nejsou dostupné žádné údaje (dětí mladší než 6 měsíců).

Dospělí ve věku 18 let a starší:

Jedna dávka o objemu 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou Pandemrix (H1N1) v klinických studiích ukazují, že podání jedné dávky by mohlo být dostačující.

V případě očkování dvěma dávkami by měl být časový interval mezi první a druhou dávkou alespoň tři týdny.

Děti a dospívající ve věku 10 – 17 let

Dávkování by mělo být v souladu s doporučeným dávkováním pro dospělé.

Děti ve věku od 6 měsíců až 9 let

Jedna dávka o objemu 0,25 ml ve zvolený den.

Předběžné údaje o imunogenitě získané u omezeného počtu dětí ve věku 6-35 měsíců ukazují, že podání druhé dávky 0,25 ml v intervalu tří týdnů dále zvyšuje imunitní odpověď.

Na základě informací uvedených v bodech 4.4, 4.8 a 5.1 by mělo být zváženo podání druhé dávky vakcíny.

Děti ve věku do 6 měsíců

Očkování se v této věkové skupině nedoporučuje.

Jedincům očkovaným první dávkou vakcíny Pandemrix se doporučuje, že by měli dokončit očkovací schéma s vakcínou Pandemrix (viz bod 4.4)

Způsob podání

Očkování se má provádět formou intramuskulární injekce přednostně do deltového svalu nebo do anterolaterální strany stehna (v závislosti na svalové hmotě).

4.3 Kontraindikace

Anafylaktická (t.j. život ohrožující) reakce v anamnéze na kteroukoli látku nebo na stopové zbytky látek obsažených ve vakcíně (vaječná a kuřecí bílkovina, ovalbumin, formaldehyd, gentamicin-sulfát a deoxycholát sodný). Pokud je očkování nezbytné, musí být v případě potřeby k okamžité dispozici zařízení pro resuscitaci.

Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je zapotřebí při aplikaci vakcíny osobám se známou hypersenzitivitou (jinou než je anafylaktická reakce) na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, na thiomersal a na residua (na vaječnou a kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd, gentamicin-sulfát a deoxycholát sodný).

Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci této vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, vždy okamžitě dostupná odpovídající lékařská péče a dohled.

Pokud to pandemická situace dovoluje, mělo by být očkování osob, trpících závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí, odloženo.

Pandemrix nelze za žádných okolností aplikovat intravaskulárně.

Pro subkutánní podání vakcíny Pandemrix nejsou žádné dostupné údaje. Proto je třeba, aby zdravotničtí pracovníci zvážili přínos a možná rizika podání vakcíny osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, které mohou být kontraindikací intramuskulárního podání, pokud možný přínos očkování nepřeváží riziko krvácení.

Nejsou k dispozici údaje o podání vakcín obsahujících adjuvans AS03 před nebo po podání jiných typů vakcín proti chřipce určených k prepandemické nebo pandemické vakcinaci.

U pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být protilátková odpověď nedostatečná.

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkovanych osob (viz bod 5.1).

Nejsou dostupné údaje z klinických studií týkající se bezpečnosti a imunogenity vakcíny Pandemrix (H1N1) u dětí mladších než 6 měsíců. Údaje z klinických studií s vakcínou Pandemrix (H1N1) u zdravých dětí ve věku od 10 do 17 let jsou omezené, údaje klinických studií s vakcínou Pandemrix (H1N1) u zdravých dětí ve věku od 6 do 35 měsíců jsou velmi omezené a údaje ze studií s verzí vakcíny Pandemrix obsahující antigeny H5N1 u dětí od 3 do 9 let jsou rovněž omezené.

Velmi omezené údaje u dětí ve věku 6 až 35 měsíců (N=51) očkovanych dvěma dávkami 0,25 ml (polovina dávky pro dospělé) v intervalu 3 týdny mezi dávkami ukazují zvýšení výskytu reakcí v místě očkování a celkových příznaků (viz bod 4.8). Zvláště pokud jde o možné zvýšení četnosti výskytu horečky (teplota měřená v podpaží $\geq 38^{\circ}\text{C}$) po podání druhé dávky. Proto se po každém očkování doporučuje sledování teploty a její snižování (pomocí antipyretik dle klinické potřeby) u malých dětí (tj. až do věku 6 let).

Jsou dostupné omezené údaje z klinických studií s vakcínou Pandemrix (H1N1) u dospělých starších 60 let a velmi omezené údaje s vakcínou Pandemrix (H1N1) nebo s vakcínou obsahující antigeny H5N1 u dospělých starších 80-ti let.

Údaje o bezpečnosti, imunogenitě nebo účinnosti, které by doložily zaměnitelnost vakcíny Pandemrix s dalšími pandemickými vakcínami s kmenem H1N1, nejsou k dispozici.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dostupné údaje o současném podávání vakcíny Pandemrix H1N1 s neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce (Fluarix, štěpený virus chřipky) zdravým dospělým jedincům starším 60-ti let nenavědčují pro nějakou významnou interferenci s imunitní odpovědí na očkování vakcínou Pandemrix H1N1. Imunitní odpověď na očkování vakcínou Fluarix byla uspokojivá.

Současné podání vakcín nebylo spojeno s vyšším výskytem místních nebo systémových reakcí ve srovnání se samostatně podanou vakcínou Pandemrix.

Údaje tak ukazují, že Pandemrix může být současně podáván s neadjuvovanými vakcínami proti sezónní chřipce (injekce jsou podány do opačných končetin).

Údaje získané po očkování neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce (Fluarix, štěpený virus chřipky) tři týdny před očkováním vakcínou Pandemrix (H1N1) u zdravých dospělých jedinců starších 60-ti let, nenavědčují pro nějakou významnou interferenci s imunitní odpovědí na očkování vakcínou Pandemrix H1N1. Údaje tak ukazují, že Pandemrix může být podáván tři týdny po očkování neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce.

Nejsou k dispozici údaje o současném podání Pandemrixu s jinými vakcínami.

Pokud by měl být Pandemrix podán současně s jinou vakcínou, pak je nutno vakcíny aplikovat do různých končetin. Je třeba pamatovat na to, že nežádoucí účinky mohou být výraznější.

Pokud se pacient podrobuje imunosupresivní terapii, může být imunologická odpověď snížena.

Po vakcinaci proti chřipce se mohou vyskytnout falešně pozitivní výsledky sérologických testů používající ELISA metodu na stanovení protilátek proti viru lidské imunodeficiency-1 (HIV-1),

hepatitidě C a zejména proti HTLV-1. V těchto případech je metoda Western Blot negativní. Tyto přechodně falešně pozitivní výsledky mohou být způsobeny tvorbou protilátek IgM v rámci odpovědi na vakcinaci.

4.6 Těhotenství a kojení

O podávání vakcíny Pandemrix v těhotenství nejsou zatím dostupné žádné údaje. Údaje získané od těhotných žen, které byly očkovány různými inaktivovanými sezónními vakcínami bez adjuvans nesvědčí pro malformace nebo fetální či neonatální toxicitu.

Studie na zvířatech s vakcínou Pandemrix nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Použití vakcíny Pandemrix během těhotenství by mělo být zváženo a pokud je očkování nezbytné, je nutné, aby bylo v souladu s oficiálními doporučeními.

Pandemrix může být aplikován kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé z účinků uvedených v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence výskytu následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

V klinických studiích byl hodnocen výskyt níže uvedených nežádoucích účinků přibližně u 5000 subjektů ve věku 18 let a výše, kterým byla podána vakcína obsahující kmen A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Časté: lymfadenopatie.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: nespavost.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy.

Méně časté: parestézie, somnolence, závrať.

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: gastrointestinální symptomy (jako je průjem, zvracení, bolest břicha, nevolnost).

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: ekchymóza v místě vpichu, zvýšené pocení.

Méně časté: svědění, vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi časté: artralgie, myalgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: indurace, otok, bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, horečka, únava.

Časté: svalový třes, onemocnění podobné chřipce, reakce v místě vpichu (jako je pocit tepla, svědění).

Méně časté: nevolnost.

Další údaje týkající se reaktogenity jsou získané z klinických studií u zdravých subjektů různých věkových skupin od 6 měsíců věku a starších očkovanych vakcínou Pandemrix H1N1. Dostupná data jsou následující:

Dospělí

Klinická studie hodnotila reaktogenitu po podání první 0,5 ml dávky vakcíny Pandemrix (H1N1) zdravým dospělým jedincům ve věku 18 – 60 let (N=120) a osobám starším 60-ti let (N=120). Četnost výskytu nežádoucích účinků byla stejná v obou skupinách s výjimkou zarudnutí (častější u jedinců starších 60-ti let) a svalový třes a pocení (častější u jedinců ve věku 18 – 60 let).

Další klinická studie hodnotila reaktogenitu u zdravých dospělých jedinců ve věku 18 – 60 let očkovanych dvěma 0,5 ml dávkami (v intervalu 21 dní) vakcíny Pandemrix H1N1. Po druhé dávce byl pozorován vyšší výskyt většiny vyžádaných celkových příznaků (jako jsou únava, bolest hlavy, artralgie, svalový třes, pocení a horečka) ve srovnání s výskytem po první dávce.

Děti ve věku 10 – 17 let

V klinické studii hodnotící reaktogenitu u dětí ve věku od 10 až 17 let očkovanych dvěma 0,5 ml dávkami (v intervalu 21 dní) vakcíny Pandemrix H1N1, nebylo pozorováno zvýšení reaktogenity po očkování druhou dávkou ve srovnání s první dávkou. Gastrointestinální příznaky a svalový třes byly hlášeny častěji ve srovnání s četnostmi výskytu uvedenými výše ve studiích s vakcínou odvozenou z kmene H5N1.

Děti ve věku 3 - 9 let

V klinické studii byla u dětí ve věku 3 až 5 let a 6 až 9 let hodnocena reaktogenita po podání poloviční dávky pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny Pandemrix (H1N1). Četnost výskytu nežádoucích účinků po podání první dávky byla následující:

Nežádoucí účinky	3-5 let	6-9 let
Bolest	60.0%	63.1%
Zarudnutí	26.7%	23.1%
Otok	21.7%	23.1%
Svalový třes	13.3%	10.8%
Pocení	10.0%	6.2%
Horečka >38°C	10.0%	4.6%
Horečka >39°C	1.7%	0.0%
Průjem	5.0%	NA
Ospalost	23.3%	NA
Podrážděnost	20.0%	NA
Nechutenství	20.0%	NA
Bolesti kloubů	NA	15.4%
Bolesti svalů	NA	16.9%
Únava	NA	27.7%
Zažívací obtíže	NA	13.8%
Bolest hlavy	NA	21.5%

NA= nejsou dostupná

Dosud nejsou dostupná data týkající se reaktogenity po podání druhé poloviční dávky (t.j. 0,25 ml) vakcíny Pandemrix (H1N1) u dětí ve věku 3 až 9 let. Nicméně, v jiné klinické studii hodnotící reaktogenitu u dětí ve věku 3 až 9 let očkovaných dvěma dávkami pro dospělé (t.j. 0,5 ml) (v intervalu 21 dní) vakcíny Pandemrix (H1N1) byl pozorován zvýšený výskyt reakcí v místě aplikace injekce a celkových příznaků po podání druhé dávky ve srovnání s výskytem po podání první dávky.

Děti ve věku 6 – 35 měsíců

V klinické studii, která hodnotila reaktogenitu u dětí ve věku 6 až 35 měsíců, které byly očkovány dvěma polovičními dávkami pro dospělé (t.j. 0,25 ml) (v intervalu 21 dní), byl pozorován zvýšený výskyt nežádoucích účinků v místě podání injekce a obecných příznaků po druhé dávce ve srovnání s výskytem po podání první dávky, zvláště zvýšení teploty měřené v podpaží (>38°C). Četnost pozorovaných nežádoucích účinků po každé dávce je uvedena v tabulce:

Nežádoucí účinky	Po první dávce	Po druhé dávce
Bolest	31.4%	41.2%
Zarudnutí	19.6%	29.4%
Otok	15.7%	23.5%
Horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) v podpaží	5.9%	43.1%
Horečka ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) v podpaží	0.0%	3.9%
Ospalost	7.8%	35.3%
Podrážděnost	21.6%	37.3%
Nechutenství	9.8%	39.2%

• Postmarketinkové sledování

Pandemrix H1N1v

Kromě nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích byly v průběhu postmarketingového sledování po očkování vakcínou Pandemrix H1N1v hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce

Poruchy nervového systému

Febrilní křeče

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Angioedém, generalizované kožní reakce, kopřivka

Interpandemické trivalentní vakcíny:

Při postmarketinkovém sledování interpandemických trivalentních vakcín byly také hlášeny následující nežádoucí účinky:

Vzácné:

Neuralgie, přechodná trombocytopenie.

Velmi vzácné:

Vaskulitida s přechodným postižením ledvin.

Neurologické poruchy, jako je encefalomyelitida, neuritida a syndrom Guillain-Barré.

Tento léčivý přípravek obsahuje jako konzervační prostředek thiomersal (organická sloučenina s obsahem rtuti), který může vyvolat reakce přecitlivělosti (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKE VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti chřipce, ATC kód J07BB02.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Evropská léková agentura (EMA) bude pravidelně hodnotit jakékoli nové informace a toto SPC bude v případě potřeby aktualizováno.

Modelové vakcíny obsahují antigeny chřipky odlišné od těch, které se nacházejí v běžných chřipkových virech. Tyto antigeny mohou být považovány za „nové“ antigeny a simulují situaci, kdy je populace určena k vakcinaci imunologicky naivní. Údaje získané s modelovou vakcínou podpoří vakcinační strategii, která bude pravděpodobně použita u pandemické vakcíny: údaje o klinické imunogenitě, bezpečnosti a reaktogenitě získané s modelovými vakcínami jsou relevantní pro pandemické vakcíny.

Klinické studie, ve kterých bylo prováděno očkování vakcínou Pandemrix s obsahem HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) v den 0. a v den 21. ukazují:

- údaje o bezpečnosti a imunogenitě u zdravých dospělých, včetně seniorů
- omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě u zdravých dětí ve věku 3-9 let očkovaných dávkou 0,5 ml nebo 0,25 ml (t.j. poloviční dávka pro dospělé).
- údaje o imunogenitě u zdravých dospělých ve věku 18-60 let očkovaných dvěma dávkami 0,5 ml v intervalu 3 týdnů nebo 6 měsíců mezi dávkami.
- omezené údaje o zkřížené imunogenitě proti kmenu A/Indonesia/5/2005 u zdravých dospělých, včetně seniorů a zdravých dětí ve věku 3-9 let
- omezené údaje o imunogenitě u zdravých dospělých ve věku 18-60 let očkovaných jednou dávkou vakcíny obsahující adjuvans AS03 a 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/5/2005 podané po jedné nebo dvou dávkách vakcíny Pandemrix obsahující HA odvozený z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Další údaje týkající se studií s kmenem H5N1, najdete v Souhrnu údajů o přípravku pandemické vakcíny proti chřipce (H5N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans).

Imunitní odpověď na vakcínu Pandemrix (H1N1)

Klinické studie s vakcínou Pandemrix H1N1 v současné době ukazují:

- Omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dospělých ve věku 18 – 79 let jednou dávkou vakcíny Pandemrix (H1N1)
- Omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané po očkování zdravých dospělých ve věku 18-60 let dvěma dávkami vakcíny Pandemrix (H1N1).
- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dospělých starších 80-ti let jednou dávkou vakcíny Pandemrix (H1N1)
- Omezené údaje o bezpečnosti získané tři týdny po očkování jednou dávkou 0,25 ml nebo 0,5 ml vakcíny Pandemrix (H1N1) zdravých dětí ve věku 10-17 let
- Omezené údaje o bezpečnosti získané po očkování 0,25 ml nebo dvěma dávkami 0,5 ml vakcíny Pandemrix (H1N1) zdravých dětí ve věku 10-17 let
- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování jednou poloviční dávkou pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny Pandemrix (H1N1) u zdravých dětí ve věku 3-9 let.

- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dětí ve věku 6 – 35 měsíců jednou poloviční dávkou pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny Pandemrix (H1N1).

Dospělí ve věku 18 – 60 let

Ve dvou klinických studiích (D-Pan H1N1-007 a D-Pan H1N1-008), které hodnotily imunogenitu vakcíny obsahující adjuvans AS03 a 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/California/7/2009 (H1N1)v-varianta viru, byla u zdravých dospělých ve věku 18 – 60 let tvorba protilátek proti hemagglutininu (anti-HA) následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009 (H1N1)v-varianta viru					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dní po první dávce		21 dní po druhé dávce			
	Celkový počet zařazených subjektů N=60 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=37 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=59 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=37 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=120 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=76 [95% CI]
Míra séroprotektce ¹	100% [94.0;100]	100% [90.5;100]	100% [93.9;100]	100% [90.5;100]	97.5% [92.9;99.5]	96.1% [88.9;99.2]
Míra sérokonverze ²	98.3% [91.1;100]	100% [90.5;100]	98.3% [90.9;100]	100% [90.5;100]	95.0% [89.4;98.1]	96.1% [88.9;99.2]
Faktor sérokonverze ³	38.1 [28.6;50.7]	47.0 [33.5;65.9]	72.9 [55.4;95.9]	113.3 [89.1;144.2]	42.15 [33.43;53.16]	50.73 [37.84;68.02]

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemagglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Starší jedinci (nad 60 let)

Studie D-Pan H1N1-008 rovněž hodnotila imunogenitu vakcíny obsahující adjuvans AS03 a 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/California/7/2009 (H1N1)v-varianta viru u zdravých dospělých jedinců (N=120) starších 60-ti let (ve skupinách dle věkového rozmezí od 61 až 70, 71 až 80 a starších 80-ti let). 21 dní po podání první dávky byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru					
	61 – 70 let		71 – 80 let		>80 let	
	Celkový počet zařazených subjektů N=75 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=43 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=40 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=23 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=5 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=3 [95% CI]
Míra	88,0 %	81,4 %	87,5 %	82,6 %	80,0 %	66,7 %

séroprotekce ¹	[78,4;94,4]	[66,6; 91,6]	[73,2;95,8]	[61,2; 95,0]	[28,4; 99,5]	[9,4; 99,2]
Míra sérokonverze ²	80,0 % [69,2; 88,4]	81,4 % [66,6; 91,6]	77,5 % [61,5; 89,2]	82,6 % [61,2; 95,0]	80,0 % [28,4; 99,5]	66,7 % [9,4; 99,2]
Faktor sérokonverze ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3; 78,1]	17,95 [0,55; 582,25]

¹míra séroprotekce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Děti ve věku 10-17 let

Dvě klinické studie hodnotily imunogenitu poloviční dávky (0,25 ml) a plné (0,5 ml) dospělé dávky vakcíny obsahující adjuvans AS03 a 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/California/7/2009 (H1N1)v-varianta viru u zdravých dětí ve věku 10 až 17 let. 21 dní po podání první dávky byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru			
	Poloviční dávka		Plná dávka	
	Celkový počet zařazených subjektů N=58 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=38 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=97 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=61 [95% CI]
Míra séroprotekce ¹	98.3% [90.8;100]	97.4% [86.2;99.9]	100% [96.3;100]	100% [94.1;100]
Míra sérokonverze ²	96.6% [88.1;99.6]	97.4% [86.2;99.9]	96.9% [91.2;99.4]	100% [94.1;100]
Faktor sérokonverze ³	46.7 [34.8;62.5]	67.0 [49.1;91.3]	69.0 [52.9;68.4]	95.8 [78.0;117.7]

¹míra séroprotekce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Děti ve věku 3 až 9 let

Další klinická studie u dětí ve věku 3 až 9 let očkovanych polovinou dospělé dávky (0,25 ml) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/California/7/2009(H1N1)v –varianta viru. 21 dní po očkování první dávkou byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru	
	3 – 5 let	6 – 9 let

	Celkový počet zařazených subjektů N=30 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkovaním N=27 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=30 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkovaním N=29 [95% CI]
Míra séroprotekce ¹	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Míra sérokonverze ²	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	96,9% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Faktor sérokonverze ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹míra séroprotekce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Děti ve věku 6 – 35 měsíců

V klinické studii u zdravých dětí ve věku 6 měsíců až 35 měsíců (ve skupinách dle věkového rozmezí od 6 až 11, 12 až 23 a 24 – 35 měsíců) 21 dní po podání první a druhé poloviční dávky pro dospělé (tj. 0,25 ml) byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru						
	6 – 11 měsíců			12 – 23 měsíců ⁴		24 – 35 měsíců ⁴	
	Po dávce 1	Po dávce 2	Po dávce 1	Po dávce 1	Po dávce 2	Po dávce 1	Po dávce 2
	Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]		Subjekty s negativními protilátkami před očkovaním [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]		Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Míra séroprotekce ¹	100 % [80,5;100]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8;100]	100 % [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Míra sérokonverze ²	94,1 % [71,3; 99,9]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8;100]	100 % [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Faktor sérokonverze ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

¹míra séroprotekce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegovativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

⁴všechny subjekty s negativními protilátkami před očkováním

Klinický význam titrů hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$ u dětí není znám.

Analýza podskupiny 36 subjektů ve věku 6 měsíců až 35 měsíců ukázala, že 80,6 % mělo 4násobné zvýšení sérových virus neutralizačních protilátek 21 dní po první dávce (66,7 % z 12 subjektů ve věku 6 až 11 měsíců, 91,7 % z 12 subjektů ve věku 12 až 23 měsíců a 83,3 % z 12 subjektů ve věku 24 až 35 měsíců).

Informace z neklinických studií:

Schopnost vakcíny vyvolat ochranu proti homologním a heterologním kmenům byla hodnocena v neklinických studiích za použití modelových testů na fretkách.

V každém experimentu byla čtyřem skupinám po 6 fretkách intramuskulárně podána vakcína s adjuvans AS03 obsahující HA odvozeného z kmene H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Dávky 15, 5, 1,7 nebo 0,6 mikrogramu HA byly testovány v experimentu s homologním kmenem a dávky 15, 7,5, 3,8 nebo 1,75 mikrogramu HA byly testovány v experimentu s heterologním kmenem. Kontrolní skupiny zahrnovaly fretky, kterým bylo podáno samotné adjuvans, vakcína bez adjuvans (15 mikrogramů HA) nebo fosforečnanem pufrovaný fyziologický roztok. Fretky byly očkovány v den 0 a 21 a poté byly v den 49 intratracheální cestou provokovány smrtelnou dávkou kmene H5N1/A/Vietnam/1194/04 nebo heterologního kmene H5N1/A/Indonesia/5/05. Z fretk, které dostaly adjuvovanou vakcínu, bylo chráněno 87 % respektive 96 % před smrtelnou dávkou homologního a heterologního kmene. U očkovaných zvířat bylo také oproti kontrole redukováno vylučování virů do horních cest dýchacích, což naznačuje snížení rizika virového přenosu. Všechna zvířata, ať už z kontrolní skupiny, která dostala vakcínu bez adjuvans nebo z kontrolní skupiny s adjuvans, uhynula nebo musela být pro celkově špatný stav tři až čtyři dny po začátku provokace utracena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané s modelovou vakcínou s kmenem H5N1 neodhalily na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání, lokální snášenlivosti, samičí fertility, embryofetální a postnatální toxicity (až do konce období laktace) žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lahvička se suspenzí:

Polysorbát 80

Oktoxinol 10

Thiomersal

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan sodný (Na₂HPO₄)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH₂PO₄)

Chlorid draselný (KCl)

Chlorid hořečnatý (MgCl_2)
Voda na injekci

Lahvička s emulzí:

Chlorid sodný (NaCl)
Hydrogenfosforečnan sodný (Na_2HPO_4)
Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)
Chlorid draselný (KCl)
Voda na injekci

Adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatability

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po smísení se vakcína musí použít během 24 hodin. Chemická a fyzikální stabilita vakcíny po smísení byla při 25°C prokázána po dobu 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Nesmí zmraznout.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedno balení obsahující:

- jedno balení s 50 injekčními lahvičkami (sklo typu I) se 2,5 ml suspenze se zátkou (butylpryž).
- dvě balení s 25 injekčními lahvičkami (sklo typu I) se 2,5 ml emulze se zátkou (butylpryž).

Objem vzniklý smísením 1 lahvičky se suspenzí (2,5 ml) a 1 lahvičky s emulzí (2,5 ml) odpovídá 10 dávkám vakcíny (5 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Balení Pandemrixu se skládá ze dvou kontejnerů:

Suspenze: multidávková lahvička obsahující antigen

Emulze: multidávková lahvička obsahující adjuvans

Před aplikací se obě složky musí smísit.

Návod na mísení a na aplikaci vakcíny:

1. Před smísením obou složek, by se emulze (adjuvans) a suspence (antigen) měla nechat vytemperovat na pokojovou teplotu: každá lahvička by se měla protřepat a vizuálně zkontrolovat zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn jejich vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu (včetně částic pryže ze zátky), je třeba vakcínu vyřadit.
2. Vakcína se smísí tak, že se obsah injekční lahvičky obsahující adjuvans natáhne do injekční stříkačky a přidá se do injekční lahvičky obsahující antigen.
3. Po přidání adjuvans do antigenu se směs musí důkladně protřepat. Smíšená vakcína je bělavá emulze. Pokud jsou pozorovány jiné změny, je třeba vakcínu vyřadit.

4. Objem injekční lahvičky přípravku Pandemrix po smísení je alespoň 5 ml. Vakcína by měla být podávána v souladu s dávkovacím doporučením (viz bod 4.2).
5. Před každou aplikací se injekční lahvička musí protřepat a vizuálně zkontrolovat na přítomnost jakýchkoli cizích částic a/nebo abnormálního fyzikálního vzhledu. V případě zpozorování něčeho neobvyklého (včetně částic pryže ze zátky), je nutno vakcínu znehodnotit.
6. Jednotlivé dávky vakcíny, buď 0,5 ml (plná dávka), nebo 0,25 ml (poloviční dávka), jsou odebírány do injekční stříkačky a podávají se intramuskulárně.
7. Po smísení musí být vakcína použita do 24 hodin. Smísená vakcína může být uchována buď v chladničce (2°C – 8°C), nebo při pokojové teplotě nepřesahující 25 °C. Pokud je smísená vakcína uchovávána v chladničce, měla by se před odebráním každé dávky nechat vytemperovat na pokojovou teplotu.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/452/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20/05/2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.