

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Pandemrix szuszpenzió és emulzió emulziós injekcióhoz.

Pandémiás influenza (H1N1)v vakcina (split virion, inaktívált, adjuvánshoz kötött)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Összekeverés után, 1 adag (0,5 ml) tartalmaz:

Inaktívált, split influenza vírust, az alábbi antigén * összetétellel:

A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű törzs (X-179A) 3,75 mikrogramm**

* tojásan szaporított

** hemagglutinin

A vakcina megfelel az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásának és az Európai Unió pandémiás helyzetre vonatkozó határozatának.

Az AS03 adjuváns összetétele: szkvalén (10,69 milligramm), DL- α - tokoferol (11,86 milligramm) és poliszorbát 80 (4,86 milligramm).

A szuszpenziós és emulzió összekeverés után egy injekciós üvegben lévő többadagos vakcinát képez. Az injekciós üvegenkénti adagok számát lásd 6.5 pont.

Segédanyagok: A vakcina 5 mikrogramm tiomerzált tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszenzió és emulzió emulziós injekcióhoz.

A szuszpenzió színtelen, enyhén opaleszkáló folyadék.

Az emulzió fehéres, homogén folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Influenza profilaxisa, hivatalosan bejelentett pandémiás helyzetben (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A pandémiás influenza vakcinát a helyi Hivatalos Ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózisajánlások figyelembe veszik olyan, folyamatban levő klinikai vizsgálatok rendelkezésre álló adatait, amelyekben egészséges egyének a Pandemrix (H1N1) egy, illetve két adagját kapták, és figyelembe veszik olyan klinikai vizsgálatok adatait, amelyekben egészséges egyének az A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-ből származó HA-t tartalmazó Pandemrix változat két adagját kapták.

A Pandemrix valamelyik vagy mindkét változatával bizonyos korcsoportokban kevés a klinikai vizsgálatokból származó adat (60-79 éves felnőttek és 10-17 éves gyermekek), nagyon kevés a klinikai vizsgálatokból származó adat (80 éves és idősebb felnőttek, 6 hónapos – 9 éves gyerekek), illetve egyáltalán nincs adat (6 hónapnál fiatalabb) (részletesen lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

18 éves és idősebb felnőttek:

Egy 0,5 ml-es adag egy megválasztott időpontban.

Klinikai vizsgálatokban a Pandemrix (H1N1) beadása után három héttel nyert immunogenitási adatok arra utalnak, hogy az egyszeri adag is hatásos lehet.

Ha második adagot is alkalmaznak, az első és a második adag között legalább három hétnek kell eltelnie.

Gyermekek és 10 -17 éves korú serdülők

A felnőtteknek szóló ajánlásban foglalt adagolást lehet követni.

6 hónapos-9 éves korú gyermekek

Egy 0,25 ml-es adag egy megválasztott időpontban.

Korlátozott számú, 6-35 hónapos gyermek esetén nyert előzetes immunogenitási adatok azt jelzik, hogy egy második, 0,25 ml-es adag három héttel későbbi beadása után további immunválasz alakul ki.

A második adag alkalmazásakor figyelembe kell venni a 4.4, 4.8 and 5.1 pontokban leírt információkat.

6 hónaposnál fiatalabb gyermekek.

A vakcina beadása ebben a korcsoportban jelenleg nem ajánlott.

Amennyiben a beteg első oltása Pandemrix-szel történt, a teljes oltási sorozat Pandemrix-szel kell történjen (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Az immunizálást intramusculárisan adott injekcióval kell elvégezni, lehetőség szerint a deltoid izomba vagy (az izomtömegtől függően) a combizom anterolaterális régiójába kell beadni

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival, bármely segédanyagával vagy nyomokban előforduló maradványanyagával (tojás- és csirkefehérje, ovalbumin, formaldehid, gentamicin-szulfát és nátrium-dezoxikolat) szembeni túlérzékenység következtében kialakult anafilaxiás reakció (pl. életveszélyes) a kórtörténetben. Amennyiben az oltást szükségesnek tartják, akkor szükség esetére az újraélesztéshez szükséges eszközöknek azonnal rendelkezésre kell állniuk.

Lásd 4.4 pont „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A készítményt különös óvatossággal kell beadni olyan személyeknek, akiknél ismert (az anafilaxiás reakciótól eltérő) túlérzékenységi reakció áll fenn a vakcina hatóanyagával vagy bármely segédanyagával, a tiomerzállal és a maradványanyagokkal (tojás- és csirkefehérjével, ovalbuminnal, formaldehiddel, gentamicin-szulfáttal és nátrium-dezoxikoláttal) szemben.

Mint minden parenterális vakcina beadásakor, mindig megfelelő gyógyszeres kezelésnek és orvosi felügyeletnek kell rendelkezésre állnia a vakcina beadását követően ritkán kialakuló anafilaxiás reakció ellátására.

Ha a pandemiás helyzet megengedi, súlyos lázas betegségben vagy akut fertőzésben szenvedő betegek esetében az immunizálást el kell halasztani.

A Pandemrix semmilyen körülmények között sem adható be intravasculárisan. Nincsenek adatok a Pandemrix subcutan alkalmazására vonatkozóan. Ezért az olyan a betegeknél, akiknél a thrombocytopenia vagy egyéb véralvadási zavar kontraindikálhatja az injekció intramuscularis beadását, az orvosoknak kell felmérniük a vakcina beadásával járó előnyöket és az esetleges kockázatokat, kivéve, ha a lehetséges előnyök meghaladják a vérzés kockázatát.

Nincs adat az AS03-adjuvánshoz kötött vakcina más típusú pre-pandémiás vagy pandémiás influenza oltóanyagok előtti vagy azt követő alkalmazásával kapcsolatban.

Endogén vagy iatrogén okból immunszupprimált betegeknél elégtelen lehet az immunválasz.

Nem minden oltottnál alakul ki protektív immunválasz (lásd 5.1 pont).

Nincsenek a Pandemrix (H1N1)-gyel végzett klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági és immunogenitási adatok 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetén. Kevés adat áll rendelkezésre egy, a Pandemrix H1N1-gyel 10-17 éves korú, egészséges gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatból. Nagyon kevés adat áll rendelkezésre egy klinikai vizsgálatból a Pandemrix (H1N1)-gyel 6-35 hónapos egészséges gyermekek tekintetében és kevés adat van egy, a H5N1 antigént tartalmazó Pandemrix változattal folytatott klinikai vizsgálatból 3-9 éves gyermekek esetében.

Három hét eltéréssel két, 0,25 ml-es adagot (a felnőtt adag felét) kapó, 6-35 hónapos gyerekek esetén nyert nagyon kevés adat (N=51) az injekció beadásának helyén fellépő reakciók és az általános tünetek előfordulási arányának növekedését jelzi (lásd 4.8 pont). Különösen a láz (hónaljban mérve $\geq 38^{\circ}\text{C}$) aránya nőhet jelentősen a második adag után. Éppen ezért kisgyermekeknél (kb. 6 éves korig) minden oltás után javasolt a hőmérséklet figyelése és a láz csillapítása (pl. lázcsillapítók alkalmazása, ha a beteg állapota szükségessé teszi).

Kevés, klinikai vizsgálatokból származó adat áll rendelkezésre a Pandemrix (H1N1)-re vonatkozóan a 60 évnél idősebb felnőttek és nagyon kevés adat a Pandemrix (H1N1)-re, illetve a vakcina H5N1 antigént tartalmazó változatára vonatkozóan a 80 évesnél idősebb felnőttek esetén.

Nem állnak rendelkezésre olyan biztonságossági, immunogenitási vagy hatásossági adatok, amelyek alátámasztanák a Pandemrix más H1N1 pandémiás vakcinákkal történő felcserélhetőségét.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Pandemrix H1N1 és egy adjuvánshoz nem kötött, szezonális influenza vakcina (Fluarix, egy split virion vakcina) együttadása során szerzett adatok 60 évnél idősebb, egészséges felnőttek esetén nem utalnak jelentős interferenciára a Pandemrix H1N1-re adott immunválaszban. A Fluarix-ra adott immunválasz kielégítő volt.

Az együttes alkalmazás nem járt nagyobb számú lokális vagy szisztémás reakcióval, mint az önmagában adott Pandemrix esetén.

Ezért az adatok azt jelzik, hogy a Pandemrix adható együtt nem adjuvált szezonális influenza oltóanyagokkal (az injekciókat az ellentétes végtagokba kell beadni).

A Pandemrix (H1N1) egy dózisa előtt három héttel beadott, adjuvánshoz nem kötött, szezonális influenza vakcina (Fluarix, egy split virion vakcina) alkalmazása során nyert adatok 60 évnél idősebb, egészséges felnőttek esetén nem utalnak semmilyen jelentős interferenciára a Pandemrix H1N1-re adott immunválaszban. Ebből következik, hogy az adatok szerint a Pandemrix beadható három héttel egy adjuvánshoz nem kötött, szezonális influenza vakcina alkalmazása után.

A Pandemrix más vakcinákkal történő együttes alkalmazását illetően nincs adat.

Ha mégis mérlegelendő más védőoltással történő együttes adása, akkor az immunizációt különböző végtagokon kell elvégezni. Figyelembe kell venni, hogy a mellékhatások intenzívebbek lehetnek.

Immunszuppresszív kezelésben részesülő betegnél az immunválasz csökkent mértékű lehet.

Az influenza vakcina beadását követően a humán immundeficiencia vírus (HIV-1), a hepatitis C és különösen a HTLV-1 elleni antitestek kimutatására alkalmazott, ELISA módszerrel végzett szerológiai tesztek álpozitív eredményt adhatnak. Ilyen esetekben a Western blot teszt negatív. Ezek az átmeneti álpozitív reakciók feltehetőleg a vakcina által kiváltott IgM-termelésnek tulajdoníthatóak.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a Pandemrix tekintetében. A különböző inaktivált, nem adjuvánshoz kötött szezonális vakcinák terhes nőknek történő adásából származó adatok nem utalnak az fejlődési rendellenességre vagy foetalis vagy neonatalis toxicitásra.

Az állatokon Pandemrix-szel végzett kísérletek nem utalnak reprodukciós toxicitásra (lásd 5.3 pont).

Amennyiben a Pandemrix terhes nőknél történő alkalmazását szükségszerűnek tartják, akkor a hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

A Pandemrix alkalmazható szoptató nőknél.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány, a 4.8 pontban felsorolt mellékhatás befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek használatához szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

• Klinikai vizsgálatok

A jelentett mellékhatásokat az alábbi előfordulási gyakoriságok szerint csoportosították:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)
Nagyon ritka ($< 1/10\,000$)

Klinikai vizsgálatokban kb. 5000, 18 éves vagy annál idősebb alanynál vizsgálták az alább felsorolt mellékhatások gyakoriságát, akik A/Vietnam/1194/2004(H5N1) tartalmú készítményt kaptak.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: lymphadenopathia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: álmatlanság

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás
Nem gyakori: paraesthesia, álmoság, szédülés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: gastrointestinalis tünetek (pl. hasmenés, hányás, hasi fájdalom, hányinger)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: ecchymosis az injekció beadási helyén, fokozott izzadás

Nem gyakori: pruritus, bőrkirritáció

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: arthralgia, myalgia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: induratio, duzzanat, fájdalom és bőrpír az injekció beadása helyén, láz, fáradtság

Gyakori: hidegrázás, influenza-szerű tünetek, lokális reakciók az injekció beadása helyén (pl. melegség, viszketés)

Nem gyakori: rossz közérzet

További klinikai vizsgálatokból származó reaktogenitási adatok állnak rendelkezésre egészséges, különböző korcsoportú, 6 hónapos vagy idősebb alanyoknál, akik Pandemrix H1N1-et kaptak. A rendelkezésre álló adatok az alábbiak:

Felnőttek

Egy klinikai vizsgálatban a Pandemrix (H1N1) első 0,5 ml-es adagjának reaktogenitását értékelték 18-60 éves (N=120) és 60 évnél idősebb (N=120) egészséges felnőtteknél. A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a korcsoportok között, kivéve a bőrpírt (gyakoribb volt a 60 évnél idősebbeknél), a hidegrázást és az izzadást (gyakoribb volt a 18-60 éves egyénekénél).

Egy másik klinikai vizsgálatban a reaktogenitást olyan 18-60 éves egészséges felnőtteknél értékelték, akik két 0,5 ml-es adag Pandemrix H1N1-et kaptak (21 nap különbséggel). A második adag után a legáltalánosabban kialakuló tünetek (mint például a fáradtság, fejfájás, arthralgia, hidegrázás, verejtékezés és láz) gyakoribbak voltak, mint az első adag esetén.

10 -17 év közötti gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban a reaktogenitást olyan 10-17 éves korú gyermekekénél értékelték, akik két 0,5 ml-es adag Pandemrix H1N1-et kaptak (21 nap különbséggel). Az első adaghoz képest a második adag után a reaktogenitás nem növekedett. A gyomor-bélrendszeri tünetek és a hidegrázás nagyobb gyakorisággal fordult elő, összehasonlítva a H5N1 vakcina készítménnyel végzett vizsgálatoknál tapasztalt, fent említett gyakoriságokkal.

3 - 9 év közötti gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban a reaktogenitást 3-5 éves és 6-9 éves gyermekekénél értékelték, akik a Pandemrix (H1N1) felnőtt dózisának felét kapták (azaz 0,25 ml-t) egyszeri alkalommal. A következő mellékhatások a táblázatban található gyakorisággal fordultak elő:

Mellékhatások	3-5 éves	6-9 éves
Fájdalom	60,0%	63,1%
Bőrpír	26,7%	23,1%
Duzzanat	21,7%	23,1%
Hidegrázás	13,3%	10,8%
Verejtékezés	10,0%	6,2%
Láz (>38°C)	10,0%	4,6%
Láz (>39°C)	1,7%	0,0%
Hasmenés	5,0%	NA
Álmosság	23,3%	NA
Ingerlékenység	20,0%	NA
Étvágytalanság	20,0%	NA
Arthralgia	NA	15,4%
Myalgia	NA	16,9%
Fáradtság	NA	27,7%

Gyomor-bélrendszeri mellékhatás	NA	13,8%
Fejfájás	NA	21,5%

NA= nincs adat

Jelenleg nem áll rendelkezésre adat a Pandemrix (H1N1) felnőtt adagja második felének (azaz 0,25 ml) beadását követően kialakuló reaktogenitásra vonatkozóan 3-9 éves korú gyermekeknél. Azonban egy másik klinikai vizsgálatban, amelyben a reaktogenitást olyan, 3-9 éves gyermekek esetében értékelték, akik két felnőtt adag (azaz 0,5 ml) Pandemrix-et (H1N1) kaptak (21 nap különbséggel), a beadás helyén fellépő reakciók és az általános tünetek gyakorisága megnőtt a második adag beadását követően az első adaghoz képest.

6-35 hónapos gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban, melyben a reaktogenitást olyan, 6-35 hónapos gyermekek esetében értékelték, akik kétszer kapták a Pandemrix H1N1 felnőtt dózisának a felét (21 napos különbséggel), a második adag után a beadás helyén fellépő reakciók és az általános tünetek gyakrabban fordultak elő az első adag beadásához képest, különös tekintettel a hőmérsékleten mért lázra ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). A következő mellékhatások a táblázatban található, adagonkénti gyakorisággal fordultak elő:

Mellékhatások	1. adag után	2. adag után
Fájdalom	31,4%	41,2%
Bőrpír	19,6%	29,4%
Duzzanat	15,7%	23,5%
Láz ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) hőmérsékleten mérve	5,9%	43,1%
Láz ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0%	3,9%
Álmosság	7,8%	35,3%
Ingerlékenység	21,6%	37,3%
Étvágytalanság	9,8%	39,2%

- A forgalomba hozatalt követő (posztmarketing) mellékhatás-figyelés:

Pandemrix H1N1v

A klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokon kívül, a forgalomba hozatalt követően a következő mellékhatásokról számoltak be a Pandemrix H1N1v-vel:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Anafilaxa, allergiás reakciók

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Lázgörcs

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Angioödéma, generalizált bőrreakciók, urticaria

Interpandémiás trivalens vakcinák

A forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelés során a következő nemkívánatos reakciókat is jelentették az interpandémiás, trivalens vakcinák alkalmazása esetén:

Ritka:

Neuralgia, átmeneti thrombocytopenia.

Nagyon ritka:

Vasculitis átmeneti veseérintettséggel.

Neurológiai kórképek, úgy mint encephalomyelitis, neuritis és Guillain-Barré szindróma.

Ez a gyógyszerkészítmény tiomerzált (szerves higanyvegyület) tartalmaz tartósítószerként, ezért túlérzékenységi reakció előfordulhat (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Influenza vakcina, ATC kód: J07BB02

Ez a gyógyszerkészítmény ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden rendelkezésére bocsátott új információt rendszeresen felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

A modell-vakcinák más influenza antigéneket tartalmaznak, mint a jelenleg terjedő influenza vírusok. Ezek az antigének „új”antigénnek tekinthetők, és egy olyan helyzetet utánoznak, amelyben az oltandó célpopuláció immunológiai szempontból naív. A modell-vakcinákkal szerzett tapasztalatok segítséget nyújtanak a vakcinációs stratégiához a pandémiás vakcina kifejlesztésekor, mivel a modell-vakcinák alkalmazásával nyert klinikai immunogenitási, biztonságossági és reaktogenitási adatok vonatkoztathatók a pandémiás vakcinákra.

Azokból a klinikai vizsgálatokból, melyekben a Pandemrix egy, az „A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)”-ből származó HA-t tartalmazó változatát a 0. és a 21. napon alkalmazták:

- biztonságossági és immunogenitási adatok állnak rendelkezésre egészséges felnőttek esetén, beleértve az időseket is.
- korlátozott biztonságossági és immunogenitási adatok állnak rendelkezésre olyan, 3-9 éves egészséges gyermekekre vonatkozóan, akik 0,5 ml-t vagy 0,25 ml-t (azaz a felnőtt adag fele) kaptak.
- immunogenitási adatok 16-60 éves korúaknál, akik két 0,5 ml-es adagot kaptak 3 hetes vagy 6 hónapos különbséggel.
- az „A/Indonesia/5/2005”-tel szemben keresztreakciót adó immunogenitásra vonatkozóan korlátozott adatok állnak rendelkezésre felnőttek esetében, beleértve az időseket, illetve a 3-9 éves egészséges gyermekek esetében.
- korlátozott immunogenitási adat áll rendelkezésre 18-60 év közötti egészséges felnőttek esetében, akik egy adag, „A/Indonesia/05/2005”-ből származó, 3,75 µg HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcinát kaptak egy vagy két adag, „A/Vietnam/1194/2004”-ből (H5N1) származó HA-t tartalmazó Pandemrix-et követően.

A H5N1-gyel kapcsolatos további információkat illetően tanulmányozza a Pandémiás influenza (H5N1) (split virion, inaktivált, adjuvánsához kötött) vakcina alkalmazási előírást.

Pandemrix-re (H1N1) adott immunválaszok

A Pandemrix (H1N1) klinikai vizsgálatokból jelenleg:

- korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre 18-79 év közötti egészséges felnőttek esetében, három héttel a Pandemrix (H1N1) egy adagjának alkalmazása után.

- korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre 18-60 év közötti egészséges felnőttek esetében, a Pandemrix (H1N1) két adagjának alkalmazása után.
- nagyon korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre 80 évnél idősebb egészséges felnőttek esetében, három héttel a Pandemrix (H1N1) egy adagjának alkalmazása után.
- korlátozott immunogenitási adatok állnak rendelkezésre a 10-17 éves, egészséges gyermekek esetében, három héttel a beadást követően a Pandemrix H1N1 egyszeri 0,25 ml-es vagy 0,5 ml-es adagjának alkalmazása után.
- korlátozott biztonságossági adatok állnak rendelkezésre a 10-17 éves egészséges gyermekek esetében, mely adatokat a Pandemrix (H1N1) egy 0,25 ml-es vagy két 0,5 ml-es adagjának alkalmazása után nyerték.
- nagyon korlátozott biztonságossági és immunogenitási adatok állnak rendelkezésre 3-9 éves egészséges gyermekek esetében, három héttel a beadást követően akik a Pandemrix (H1N1) felnőtt dózisának felét kapták(0,25 ml) egyszeri alkalmazása után.
- nagyon korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre 6-35 hónapos egészséges gyermekek esetében, három héttel akaik a Pandemrix (H1N1) felnőtt dózisának a felét kapták(0,25 ml) egyszeri alkalmazás után.

18-60 éves felnőttek

Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusból származó, 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina immunogenitását vizsgáló két klinikai vizsgálatban (D-Pan H1N1-007 és D-Pan H1N1-008) a 18-60 év közötti egészséges vizsgálati személyeknél az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok 21 nappal az első adag után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 nappal az 1. adag után		21 nappal a 2. adag után		21 nappal az 1. adag után	
	Az összes bevonat alany N=60 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=37 [95% CI]	Az összes bevonat alany N=59 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=37 [95% CI]	Az összes bevonat alany N=120 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=76 [95% CI]
Szeroprotekciós arány 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]
Szerokonverziós arány 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]
Szerokonverziós faktor ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

Idősek (60 év felett)

A D-Pan H1N1-008 vizsgálat az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusból származó 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina immunogenitását is értékelte 60 évnél idősebb (61-70, 71-80 és 80 év feletti csoportosításban) egészséges vizsgálati személyekben (N=120). Az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok 21 nappal az első adag után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz					
	61-70 év		71-80 év		80 év felett	
	Az összes bevont alany N=75 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=43 [95% CI]	Az összes bevont alany N=40 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=23 [95% CI]	Az összes bevont alany N=5 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=3 [95% CI]
Szeroprotekciós arány ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Szerokonverziós arány 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]
Szerokonverziós faktor 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]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

10-17 éves gyermekek

Két klinikai vizsgálatban értékelték az „A/California/7/2009 (H1N1)v”-szerű vírusból származó (3,75 µg) HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina fél (0,25 ml) és teljes (0,5 ml) felnőtt adagjának immunogenitását 10-17 éves egészséges gyermekeknél. Az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok 21 nappal az első adag után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz			
	Fél adag		Egész adag	
	Az összes bevont alany N=58 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=38 [95% CI]	Az összes bevont alany N=97 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=61 [95% CI]
Szeroprotekciós arány ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Szerokonverziós arány ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Szerokonverziós faktor 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]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

3-9 éves gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusból származó (3,75 mikrogramm) HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina felnőtt adagjának a felét

(0,25 ml) adták 3-9 éves gyermekeknek. Az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok 21 nappal az első adag után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz			
	3-5 évesek		6-9 évesek	
	Az összes bevont alany N=30 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=27 [95% CI]	Az összes bevont alany N=30 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=29 [95% CI]
Szeroprotekciós arány ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Szerokonverziós arány ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Szerokonverziós faktor 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]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

6-35 hónapos gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban 6-35 hónapos egészséges gyermekeknél (6-11, 12-23 és 24-35 hónapos csoportosításban) az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok 21 nappal a felnőtt adag első illetve második fele (azaz 0,25 ml) után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz						
	6-11 hónap			12-23 hónap ⁴		24-35 hónap ⁴	
	1. adag után	2. adag után	1. adag után	1. adag után	2. adag után	1. adag után	2. adag után
	Az összes bevont alany N=17 [95% CI]		Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=14 [95% CI]	Az összes bevont alany N=17 [95% CI]		Az összes bevont alany N=16 [95% CI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Szeroprotekciós arány 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]
Szerokonverziós arány 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]
Szerokonverziós faktor 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]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

⁴ az oltást megelőzően valamennyi alany szeronegatív

A $\geq 1:40$ haemagglutináció-gátlás (HI) -titer klinikai relevanciája gyermekeknél nem ismert.

Harminchat, 6-35 hónapos vizsgálati alany alcsoport-elemzésekor a vizsgálati alanyok 80,6%-ánál (12, 6-11 hónapos alany 66,7%-ánál, 12, 12-23 hónapos alany 91,7%-ánál és 12, 24-35 hónapos alany 83,3%-ánál) a neutralizáló ellenanyagok 4-szeres emelkedése volt megfigyelhető a szérumban, 21 nappal az első adag után.

Nem-klinikai vizsgálatból származó információk

A homológ és heterológ vakcina törzsekkel szembeni védelmet kiváltó képességet nem-klinikai vizsgálatokban, vadászgörény provokációs modellen értékelték.

Valamennyi vizsgálatban négy, egyenként hat vadászgörényből álló csoportot intramuscularisan immunizáltak AS03 adjuvánst tartalmazó vakcinával, amelyet H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14)-ból nyertek. A kísérletekben a 15; 5; 1,7, illetve 0,6 mikrogramm HA-t tartalmazó adagokat a homológ vírustörzsszel való fertőzéskor, míg a 15; 7,5; 3,8 illetve 1,75 mikrogramm HA-t tartalmazó adagokat pedig a heterogén vírustörzsszel való fertőzéskor alkalmazták. A kontroll-csoportok olyan vadászgörényekből álltak, amelyeket önmagában adjuvánssal, nem-adjuvánshoz kötött vakcinával (amely 15 mikrogramm HA-t tartalmazott) vagy foszfát puffert tartalmazó sóoldattal immunizáltak. A vadászgörényeket a 0. és 21. napon vakcinálták, és a 49. napon intratrachealisan adták be a H5N1/A/Vietnam/1194/04 vagy a heterológ H5N1/A/Indonesia/5/05 letális dózisát. Az adjuvánshoz kötött vakcinát kapott állatok 87 %-a bizonyult védettnek a letális homológ, míg 96%-uk a letális heterológ provokációval szemben. A vakcinált állatokban a felső légutakba történő vírus-ürítés is csökkent a kontrollhoz képest, ami a vírus-transzmisszió kockázatának csökkenésére utal. Mind az adjuvánst nem tartalmazó vakcinával kezelt, mind a csak adjuvánssal kezelt kontroll-csoportban 3-4 nappal a provokációt követően valamennyi állat elpusztult vagy moribund állapota miatt eutanáziában kellett részesíteni.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut és ismételt dózistoxicitási, lokális tolerancia, nőstény fertilitási, embrio-foetális és posztnatális (a laktációs periódus végéig terjedő) toxicitási H5N1 vakcinatörzset tartalmazó modell-vakcinákkal végzett vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szuszpenziót tartalmazó injekciós üveg:

Poliszorbát 80

Oktoxinol 10

Tiomerzál

Nátrium-klorid (NaCl)
Dinátrium-hidrogén-foszfát (Na₂HPO₄)
Kálium-dihidrogén-foszfát (KH₂PO₄)
Kálium-klorid (KCl)
Magnézium-klorid (MgCl₂)
Injekcióhoz való víz

Emulziót tartalmazó injekciós üveg:

Nátrium-klorid (NaCl)
Dinátrium-hidrogén-foszfát (Na₂HPO₄)
Kálium-dihidrogén-foszfát (KH₂PO₄)
Kálium-klorid (KCl)
Injekcióhoz való víz.

Adjuvánsok: lásd 2. pont.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Összekeverés után a vakcina 24 órán belül felhasználandó. A kémiai és fizikai stabilitás az alkalmazás során 25°C-on 24 órán keresztül igazolt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy gyűjtődoboz tartalma:

- egy dobozban 50 db, 2,5 ml szuszpenziót tartalmazó, gumidugóval (butil gumi) ellátott injekciós üveg (I. típusú üveg) van.
- két dobozban 25 db, 2,5 ml emulziót tartalmazó, gumi dugóval (butil-gumi) ellátott injekciós üveg (I. típusú üveg) van.

Egy injekciós üveg szuszpenzió (2,5 ml) és egy injekciós üveg emulzió (2,5 ml) összekeverése után kapott térfogat 10 adag vakcinának (5 ml) felel meg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Pandemrix két tartályból áll:

„Szuszpenzió: többadagos, antigént tartalmazó injekciós üveg,

„Emulzió: többadagos, adjuvánsot tartalmazó injekciós üveg.

Beadás előtt a két komponenst össze kell keverni.

A vakcina elkészítésére és alkalmazására vonatkozó utasítások:

1. A két komponens összekeverése előtt az emulziót (adjuváns) és a szuszpenziót (antigén) hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni. Minden injekciós üveget fel kell rázni, és ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e szemmel látható idegen részecskéket és/vagy fizikai megjelenésük nem

- rendellenes-e. Ha ilyesmi előfordul, (beleértve a gumidugóból származó részecskéket is) a vakcinát el kell dobni.
2. A vakcinát oly módon kell összekeverni, hogy az adjuvánst tartalmazó injekciós üveg teljes tartalmát fecskendő segítségével fel kell szívni, majd az antigént tartalmazó üvegbe kell juttatni.
 3. Az adjuvánsnak az antigénhez való hozzáadása után a keveréket alaposan össze kell rázni. Az összekevert vakcina fehéres emulzió. Ha ettől eltérő a külleme, a vakcinát el kell dobni.
 4. A Pandemrix injekciós üveg térfogata összekeverés után legalább 5 ml. A vakcinát az ajánlott adagolásnak (lásd 4.2 pont) megfelelően kell beadni.
 5. Az injekciós üveget minden adagolás előtt fel kell rázni, és ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e szemmel látható idegen részecskéket és/vagy fizikai megjelenése nem rendellenes-e. Ha ilyesmi előfordul, (beleértve a gumidugóból származó részecskéket is) a vakcinát el kell dobni.
 6. A 0,5 ml-es (teljes adag) vagy 0,25 ml (fél adag) vakcina adagokat injekciós fecskendővel kell felszívni és intramuscularisan beadni..
 7. Összekeverés után a vakcinát 24 órán belül fel kell használni. Az összekevert vakcina hűtőszekrényben (2°C - 8°C-on) vagy szobahőmérsékleten, legfeljebb 25°C-on tárolandó. Ha az összekevert vakcinát hűtőszekrényben tárolják, használat előtt hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/452/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008.05.20

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információk az Európai Gyógyszer Ügynökség (EMA) weboldalán található. <http://www.emea.europa.eu/>.