

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Arepanrix suspenzia a emulzia na injekčnú emulziu.

Očkovacia látka proti pandemickej chrípke (H1N1)v (štiepený virión, inaktivovaná, s adjuvantom)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po zmiešaní 1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Inaktivovaný, štiepený vírus chrípky obsahujúci antigén* zodpovedajúci:

A/California/7/2009 (H1N1)v-použitý variant vírusu (X-179A) 3,75 mikrogramu**

* pomnožený na vajciach

** hemaglutinín

Táto očkovacia látka zodpovedá odporúčaniam SZO a rozhodnutiu EÚ pre pandémiu.

Adjuvant AS03 obsahujúci skvalén (10,69 miligramu), DL- α -tokoferol (11,86 miligramu) a polysorbát 80 (4,86 miligramu)

Po zmiešaní suspenzie a emulzie vznikne viacdávkové balenie očkovacej látky v injekčnej liekovke. Počet dávok v jednej injekčnej liekovke, pozri časť 6.5.

Pomocné látky: očkovacia látka obsahuje 5 mikrogramov tiomersalu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Suspenzia a emulzia na injekčnú emulziu.

Suspenzia je priehľadná až sivobiela opaleskujúca suspenzia, ktorá môže jemne sedimentovať.

Emulzia je mliečna homogénna tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia chrípky v oficiálne vyhlásenej pandemickej situácii (pozri časti 4.2 a 5.1).

Očkovacia látka proti pandemickej chrípke sa má použiť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie zohľadňuje dostupné údaje z:

- prebiehajúcich klinických štúdií u zdravých jedincov, ktorí dostali jednorazovú dávku Arepanrixu (H1N1),
- klinických štúdií u zdravých jedincov (vrátane starších jedincov), ktorí dostali dve dávky verzie Arepanrix obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

A taktiež z:

- prebiehajúcich klinických štúdií u zdravých jedincov, ktorí dostali jednorazovú dávku alebo dve dávky očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu,
- klinických štúdií u zdravých jedincov, ktorí dostali dve dávky očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H5N1 vyrobeného použitím iného postupu.

V niektorých vekových skupinách sú obmedzené údaje z klinických štúdií (dospelí vo veku 60-79 rokov a deti vo veku 10 až 17 rokov), veľmi obmedzené údaje z klinických štúdií (dospelí vo veku 80 rokov a starší, deti vo veku 6 mesiacov až 9 rokov) alebo žiadne (deti vo veku menej ako 6 mesiacov) s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H5N1 alebo z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu, ako je podrobne popísané v častiach 4.4, 4.8 a 5.1.

Dospelí vo veku 18-60 rokov:

Jedna dávka o objeme 0,5 ml sa podá vo zvolenom termíne.

Údaje o imunogenite získané po troch týždňoch po podaní Arepanrixu (H1N1) v klinických štúdiách naznačujú, že jednorazová dávka môže byť postačujúca.

Ak sa podáva druhá dávka, medzi prvou a druhou dávkou má byť odstup najmenej troch týždňov.

Starší (>60 rokov)

Jedna dávka o objeme 0,5 ml sa podá vo zvolenom termíne.

Údaje o imunogenite, získané po troch týždňoch po podaní očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu, v klinických štúdiách naznačujú, že jednorazová dávka môže byť postačujúca.

Ak sa podáva druhá dávka, medzi prvou a druhou dávkou má byť interval najmenej tri týždne.

Deti a dospievajúci vo veku 10-17 rokov

Údaje o imunogenite, získané po troch týždňoch po podaní očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu, v klinických štúdiách naznačujú, že dávkovanie môže byť v súlade s odporúčaniami pre dospelých.

Deti vo veku od 6 mesiacov do 9 rokov

Jedna dávka o objeme 0,25 ml sa podá vo zvolenom termíne.

Predbežné údaje o imunogenite získané s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu u obmedzeného množstva detí vo veku 6-35 mesiacov preukazujú vhodnosť aplikácie druhej dávky na posilnenie imunitnej odpovede o objeme 0,25 ml 3 týždne po prvej dávke.

V prípade použitia druhej dávky je potrebné vziať do úvahy informácie poskytnuté v častiach 4.4, 4.8 a 5.1.

Deti vo veku menej ako 6 mesiacov

Očkovanie sa v tejto vekovej skupine v súčasnosti neodporúča.

Odporúča sa, aby jedinci, ktorí dostali prvú dávku Arepanrixu, dokončili očkovaciu schému s Arepanrixom (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Očkovanie sa má uskutočniť intramuskulárnou injekciou pokiaľ možno do deltoidného svalu alebo do anterolaterálnej oblasti stehna (v závislosti na svalovej hmote).

4.3 Kontraindikácie

Anamnéza anafylaktickej (t.j. život ohrozujúcej) reakcie na ktorúkoľvek zo zložiek alebo stopových množstiev rezíduí (na vajce a kuraciu bielkovinu, ovalbumín, formaldehyd a deoxycholát sodný) tejto

očkovacej látky. Ak sa očkovanie považuje za nevyhnutné, pre prípad potreby musí byť k okamžitej dispozícii vybavenie pre resuscitáciu.

Pozri časť 4.4. pre Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť je potrebná pri podávaní tejto očkovacej látky jedincom so známou precitlivosťou (inou ako anafylaktická reakcia) na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok, na tiomersal a na rezídua (na vajce a kuraciu bielkovinu, ovalbumín, formaldehyd a deoxycholát sodný).

Tak, ako u všetkých očkovacích látok podávaných injekčne, má byť pre prípad zriedkavo sa vyskytujúcej anafylaktickej reakcie po podaní očkovacej látky, vždy k okamžitej dispozícii zodpovedajúca liečba a lekárske dohľad.

Ak to pandemická situácia umožňuje, imunizácia sa má odložiť u pacientov so závažným horúčkovým ochorením alebo akútnou infekciou.

Arepanrix sa nemá za žiadnych okolností podať intravenózne.

Nie sú k dispozícii údaje o použití Arepanrixu subkutánnou cestou. Z toho dôvodu potrebujú poskytovatelia zdravotníckej starostlivosti zhodnotiť prínos a možné riziká podávania očkovacej látky u jedincov s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou krvácania, ktorá by mohla kontraindikovať intramuskulárnu injekciu, pokiaľ možné prínosy neprevážia riziko krvácaní.

Nie sú žiadne údaje o podaní očkovacej látky s adjuvantom AS03 pred alebo po iných typoch očkovacích látok proti chrípke určených na prepandemické alebo pandemické použitie.

Tvorba protilátok u pacientov s endogénnou alebo iatrogénnou imunosupresiou nemusí byť dostatočná.

Ochranná imunitná odpoveď sa nemusí dosiahnuť u všetkých očkovaných (pozri časť 5.1).

Nie sú žiadne dostupné údaje o bezpečnosti a imunogenite z klinických štúdií s Arepanrixom alebo s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu u detí vo veku menej ako 6 mesiacov. Obmedzené údaje sú dostupné z klinickej štúdie s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu u zdravých detí vo veku od 10 do 17 rokov, veľmi obmedzené údaje sú dostupné s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu u zdravých detí vo veku od 6 do 35 mesiacov a obmedzené údaje sú zo štúdie s verziou očkovacej látky s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H5N1 vyrobeného použitím iného postupu u detí vo veku od 3 až 9 rokov.

Veľmi obmedzené údaje s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu u detí vo veku 6 až 35 mesiacov (N=51), ktoré dostali dve dávky po 0,25 ml (polovičná dávka pre dospelého) s odstupom 3 týždňov medzi dávkami, naznačujú zvýšený výskyt reakcií v mieste podania injekcie a celkové príznaky (pozri časť 4.8). Konkrétne výskyt horúčky (axilárna teplota ≥ 38 °C) sa môže značne zvýšiť po podaní druhej dávky. Z toho dôvodu sa odporúča sledovanie teploty a opatrenia k zníženiu horúčky (ako napr. podanie antipyretik sa zdá byť klinicky nevyhnutné) u mladších detí (približne do 6 rokov) po každom očkovaní.

Údaje dostupné z klinických štúdií s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu u dospelých vo veku nad 60 rokov sú obmedzené a u dospelých vo veku nad 80 rokov sú veľmi obmedzené.

Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti, imunogenite alebo účinnosti, ktoré by podporovali zameniteľnosť Arepanrixu s inými H1N1 očkovacími látkami.

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje získané zo súbežného podania očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu s očkovacou látkou bez adjuvantov proti sezónnej chrípke (Fluarix, očkovacia látka so štiepeným viriónom) zdravým jedincom vo veku nad 60 rokov nenaznačili žiadnu signifikantnú interferenciu v imunitnej odpovedi na očkovaciu látku s AS03 obsahujúcu HA z kmeňa H1N1v. Imunitná odpoveď na Fluarix bola uspokojivá. Súbežné podanie nebolo spojené s vyššou mierou lokálnej alebo systémovej reakcie v porovnaní so samotným podaním očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v.

Na základe toho údaje naznačujú, že Arepanrix možno súbežne podať s očkovacími látkami bez adjuvantov proti sezónnej chrípke (s injekciami podanými do opačných končatín).

Údaje získané po podaní očkovacej látky bez adjuvantov proti sezónnej chrípke (Fluarix, očkovacia látka so štiepeným viriónom) tri týždne pred dávkou očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu zdravým dospelým vo veku nad 60 rokov, nepreukázali žiadnu signifikantnú interferenciu v imunitnej odpovedi na očkovaciu látku s AS03 obsahujúcu HA z kmeňa H1N1v. Z toho dôvodu údaje naznačujú, že Arepanrix možno podať tri týždne po podaní očkovacej látky bez adjuvantov proti sezónnej chrípke.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o súbežnom podaní Arepanrixu s inými očkovacími látkami.

Ak sa zvažuje súbežné podanie inej očkovacej látky, imunizácia sa má uskutočniť do rôznych končatín. Má sa vziať do úvahy, že nežiaduce reakcie môžu byť zosilnené.

Imunologická odpoveď môže byť znížená, ak sa pacient podrobuje imunosupresívnej liečbe.

Po očkovaní proti chrípke sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky sérologických vyšetrení využívajúcich metódu ELISA na detekciu protilátok proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti-1 (HIV-1), proti vírusu hepatitídy C a hlavne proti HTLV-1. V takýchto prípadoch je test Western blot negatívny. Tieto prechodne falošne pozitívne výsledky môžu byť dôsledkom tvorby IgM vyvolanej očkovacou látkou.

4.6 Gravidita a laktácia

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje o použití Arepanrixu počas tehotenstva. Údaje od tehotných žien očkovaných rôznymi inaktivovanými sezónnymi očkovacími látkami bez adjuvantu nenaznačujú malformácie ani fetálnu alebo neonatálnu toxicitu.

Štúdie na zvieratách s Arepanrixom nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Použitie Arepanrixu sa môže zväziť počas tehotenstva, ak sa to považuje za nevyhnutné, a ak sa vezmú do úvahy oficiálne odporúčania.

Arepanrix sa môže použiť u dojčiacich žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré z účinkov, ktoré sú uvedené v časti 4.8 „Nežiaduce účinky“, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

- Klinické skúšania

Hlásené nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúcej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Klinické štúdie hodnotili výskyt nižšie uvedených nežiaducich reakcií u približne 4500 jedincov vo veku 18 a viac rokov, ktorí dostali verziu Arepanrix obsahujúcu 3,75 mikrogramov HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: lymfadenopatia

Psychické poruchy

Menej časté: insomnia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Menej časté: závrat, parestézia

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, hnačka

Menej časté: bolesť brucha, vracanie, dyspepsia, žalúdočné ťažkosti

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: potenie

Menej časté: pruritus, vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté: bolesť kĺbov, bolesti svalov

Menej časté: bolesť chrbta, muskuloskeletálna strnulosť, bolesť krku, svalové spazmy, bolesť v končatine

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: bolesť v mieste vpichu injekcie, únava

Časté: začervenanie v mieste vpichu injekcie, opuch v mieste vpichu injekcie, horúčka, triaška

Menej časté: reakcie v mieste vpichu injekcie (ako sú modriny, stvrdnutie, pruritus, pocit tepla), asténia, bolesť na hrudníku, malátnosť

Ďalšie údaje o reaktogenite sú dostupné z klinických štúdií u zdravých jedincov z rôznych vekových skupín od 6 mesiacov a viac, ktorí dostali očkovaciu látku s AS03 obsahujúcu HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu. Dostupné údaje sú nasledovné:

Dospelí

V klinickej štúdii, ktorá zhodnotila reaktogenitu prvej 0,5 ml dávky očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu u zdravých dospelých vo veku 18-60 (N=120) a nad 60 rokov (N=120), bola frekvencia nežiaducich reakcií medzi vekovými skupinami podobná, okrem začervenania (častejšie u jedincov vo veku > 60 rokov), chvenia a potenia (častejšie u jedincov vo veku 18-60 rokov).

V klinickej štúdii, ktorá zhodnotila reaktogenitu u zdravých dospelých vo veku 18-60 rokov, ktorí dostali dve 0,5 ml dávky (s odstupom 21 dní) očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu, bola po druhej dávke v porovnaní s prvou dávkou vyššia miera najbežnejších príznakov (ako je únava, bolesť hlavy, artralgia, chvenie, potenie a horúčka).

Deti vo veku 10-17 rokov

V klinickej štúdii, ktorá zhodnotila reaktogenitu u detí vo veku 10 až 17 rokov, ktoré dostali dve 0,5 ml dávky očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu (s odstupom 21 dní), nebolo po druhej dávke v porovnaní s prvou dávkou pozorované zvýšenie reaktogenity. Gastrointestinálne príznaky a chvenie boli hlásené vo vyššej miere v porovnaní s výskytom hláseným vyššie zo štúdií s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H5N1 vyrobeného použitím iného postupu.

Deti vo veku 3-9 rokov

V klinickej štúdii, ktorá zhodnotila reaktogenitu u detí vo veku 3 až 5 rokov a 6 až 9 rokov, ktoré dostali jednorazovú polovičnú dávku pre dospelého (t.j. 0,25 ml) očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu, bola frekvencia ďalších nežiaducich reakcií ako je ukázané v tabuľke:

Nežiaduce reakcie	3-5 rokov	6-9 rokov
Bolesť	60,0 %	63,1 %
Začervenanie	26,7 %	23,1 %
Opuch	21,7 %	23,1 %
Triaška	13,3 %	10,8 %
Potenie	10,0 %	6,2 %
Horúčka >38 °C	10,0 %	4,6 %
Horúčka >39 °C	1,7 %	0,0 %
Hnačka	5,0 %	NA
Ospanlivosť	23,3 %	NA
Podráždenosť	20,0 %	NA
Strata chuti do jedla	20,0 %	NA
Artralgia	NA	15,4 %
Myalgia	NA	16,9 %
Únava	NA	27,7 %
Gastrointestinálne ťažkosti	NA	13,8 %
Bolesť hlavy	NA	21,5 %

NA=nie je k dispozícii

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje o reaktogenite po druhej polovičnej dávke pre dospelého (t.j. 0,25 ml) očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu u detí vo veku 3 až 9 rokov. Avšak, v inej klinickej štúdii, ktorá zhodnotila reaktogenitu u detí vo veku 3 až 9 rokov, ktoré dostali dve dávky pre dospelého (t.j. 0,5 ml) očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu (s odstupom 21 dní), bolo po druhej dávke v porovnaní s prvou dávkou pozorovaný vyšší výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu injekcie ako aj celkové príznaky.

Deti vo veku 6-35 mesiacov

V klinickej štúdii, ktorá zhodnotila reaktogenitu u detí vo veku 6 až 35 mesiacov, ktoré dostali dve polovičné dávky pre dospelého (t.j. 0,25 ml) očkovacej látky s AS03 obsahujúcej HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu (s odstupom 21 dní), bolo po druhej dávke v porovnaní s prvou dávkou pozorované zvýšenie počtu reakcií v mieste podania injekcie a celkové príznaky, najmä výskyt axilárnej horúčky (≥ 38 °C). Frekvencia nasledujúcich nežiaducich reakcií na dávku bola ako je ukázané v tabuľke:

Nežiaduce reakcie	Po 1. dávke	Po 2. dávke
Bolesť	31,4 %	41,2 %

Začervenanie	19,6 %	29,4 %
Opuch	15,7 %	23,5 %
Horúčka (≥ 38 °C) axilárna	5,9 %	43,1 %
Horúčka (≥ 39 °C) axilárna	0,0 %	3,9 %
Ospalosť	7,8 %	35,3 %
Podráždenosť	21,6 %	37,3 %
Strata chuti do jedla	9,8 %	39,2 %

U zdravých dospelých vo veku 18-60 rokov, ktorí dostali prvú 0,5 ml dávku buď Arepanrixu (H1N1) (N=167) alebo očkovaciu látku s AS03 obsahujúcu HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu (N=167) sa tiež zhodnotila reaktogenita. Frekvencia nežiaducich reakcií bola medzi dvoma skupinami podobná.

- Postmarketingové pozorovanie

Očkovacia látka s AS03 obsahujúca HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu.

Okrem nežiaducich reakcií hlásených v klinických skúšaní, sa nasledujúce hlásili počas postmarketingových skúseností s očkovacou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu:

Poruchy imunitného systému
Anafylaxia, alergické reakcie

Poruchy nervového systému
Febrilné kŕče

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Angioedém, generalizované kožné reakcie, urtikária

Medzipandemické trivalentné očkovacie látky

Z postmarketingového pozorovania zameraného na trivalentné očkovacie látky používané v medzipandemickom období boli tiež hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Zriedkavé:
Neuralgia, prechodná trombocytopenia.

Veľmi zriedkavé:
Vaskulitída s prechodným postihnutím obličiek.
Neurologické poruchy ako sú encefalomyelitída, neuritída a Guillainov-Barrého syndróm.

Tento liek obsahuje tiomersal (organickú zlúčeninu ortuti) ako konzervačnú látku a preto je možné, že sa môžu vyskytnúť alergické reakcie (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Očkovacie látky proti chrípke, ATC kód J07BB02.

Tento liek bol schválený podľa schémy takzvaného „Schválenia s podmienkou“. To znamená, že sa očakávajú ďalšie dôkazy o prínosoch tohto lieku. Európska lieková agentúra (EMA) bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku a toto SPC bude podľa potreby aktualizované.

Klinická štúdia s Arepanrixom (H1N1) poskytuje obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané až do troch týždňoch po podaní jednorazovej 0,5 ml dávky zdravým dospelým vo veku 18-60 rokov.

Klinické štúdie s očkovačou látkou s AS03 obsahujúcou HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu v súčasnosti poskytujú:

- Obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané tri týždne po podaní jednorazovej dávky zdravým dospelým vo veku 18-79 rokov.
- Obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané po podaní dvoch dávok zdravým dospelým vo veku 18-60 rokov.
- Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané tri týždne po podaní jednorazovej dávky zdravým dospelým vo veku nad 80 rokov.
- Obmedzené údaje o imunogenite získané tri týždne po podaní jednorazovej dávky o objeme 0,25 ml alebo 0,5 ml zdravým deťom vo veku 10-17 rokov.
- Obmedzené údaje o bezpečnosti získané po podaní 0,25 ml alebo dvoch dávok po 0,5 ml zdravým deťom vo veku 10-17 rokov.
- Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané tri týždne po jednorázovom podaní polovičnej dávky pre dospelého (t.j. 0,25 ml) zdravým deťom vo veku 3-9 rokov.
- Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané tri týždne po jednorázovom podaní polovičnej dávky pre dospelého (t.j. 0,25 ml) zdravým deťom vo veku 6-35 mesiacov.

Klinické štúdie s verziou Arepanrix obsahujúcou 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 (H5N1) poskytli ďalšie údaje o bezpečnosti a imunogenite u zdravých dospelých, vrátane starších.

Imunitná odpoveď na Arepanrix (H1N1) u dospelých vo veku 18-60 rokov:

V klinickej štúdii, ktorá zhodnotila imunogenitu u zdravých jedincov vo veku 18-60 rokov, ktorí dostali buď Arepanrix (H1N1) (N=167) alebo očkovačiu látku s AS03 obsahujúcu HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu (N=167), boli odpovede anti-HA protilátok 21 dní po prvej dávke nasledovné:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď na A/California/7/2009 (H1N1)v-variant	
	Arepanrix (H1N1) N=164	Očkovačia látka s AS03 obsahujúca HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu N=164
Miera séroprotektie ¹	100 %	97,6 %
Miera sérokonverzie ²	97,6 %	93,9 %
Faktor sérokonverzie ³	41,5	32,0

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (geometric mean titre, GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Imunitná odpoveď na očkovačiu látku s AS03 obsahujúcu HA z kmeňa H1N1v vyrobeného použitím iného postupu:

Dospelí vo veku 18-60 rokov

V dvoch klinických štúdiách (D-Pan H1N1-007 and D-Pan H1N1-008), ktoré hodnotili imunogenitu u zdravých jedincov vo veku 18-60 rokov boli odpovede anti-HA protilátok nasledovné:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď na A/California/7/2009 (H1N1)v-variant					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dní po 1. Dávke		21 dní po 2. Dávke		21. dní po 1. Dávke	
	Celkovo zahrnutých jedincov N=60 [95 % CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=40 [95 % CI]	Celkovo zahrnutých jedincov N=59 [95 % CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=37 [95 % CI]	Celkovo zahrnutých jedincov N=120 [95 % CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=76 [95 % CI]
Miera séroprotektie 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]
Miera sérokonverzie 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 sérokonverzie ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (geometric mean titre, GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Starší (>60 rokov)

Štúdia D-Pan H1N1-008 zhodnotila imunogenitu u zdravých jedincov (N=120) vo veku >60 rokov (stratifikovaných v rozmedzí od 61 do 70, 71 až 80 a > 80 rokov). Odpovede anti-HA protilátok na 21. deň po prvej dávke boli nasledovné:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď na A/California/7/2009 (H1N1)v-variant					
	61-70 rokov		71-80 rokov		>80 rokov	
	Celkovo zahrnutých jedincov N=75 [95% CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=43 [95 % CI]	Celkovo zahrnutých jedincov N=40 [95% CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=23 [95% CI]	Celkovo zahrnutých jedincov N=5 [95% CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=3 [95% CI]
Miera séroprotektie 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]
Miera sérokonverzie 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 sérokonverzie 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]

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (geometric mean titre, GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Deti vo veku 10-17 rokov

Dve klinické štúdie zhodnotili imunogenitu polovičnej (0,25 ml) dávky a celej (0,5 ml) dávky pre dospelého u zdravých detí vo veku 10 až 17 rokov. Odpovede anti-HA protilátok na 21. deň po prvej dávke boli nasledovné:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď na A/California/7/2009 (H1N1)v-variant			
	Polovičná dávka		Celá dávka	
	Celkovo zahrnutých jedincov N=58 [95 % CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=38 [95 % CI]	Celkovo zahrnutých jedincov N=97 [95 % CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=61 [95 % CI]
Miera séroprotektie ¹	98,3 % [90,8;100]	97,4 % [86,2;99,9]	100 % [96,3;100]	100 % [94,1;100]
Miera sérokonverzie ²	96,6 % [88,1;99,6]	97,4 % [86,2;99,9]	96,9 % [91,2;99,4]	100 % [94,1;100]
Faktor sérokonverzie 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]

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (geometric mean titre, GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Deti vo veku 3 až 9 rokov

V klinickej štúdii, v ktorej deti vo veku 3 až 9 rokov dostávali polovičnú dávku pre dospelého (0,25 ml) očkovacej látky s AS03 obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/California/7/2009 (H1N1)v-variant, boli odpovede anti-HA protilátok 21 dní po prvej dávke nasledovné:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/California/7/2009 (H1N1)v-variant			
	3 až 5 rokov		6 až 9 rokov	
	Celkovo zahrnutých jedincov N=30 [95 % CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=27 [95 % CI]	Celkovo zahrnutých jedincov N=30 [95 % CI]	Séronegatívni jedinci pred očkovaním N=29 [95 % CI]
Miera séroprotektie ¹	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	100 % [88,4;100]	100 % [88,1;100]
Miera sérokonverzie ²	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	100 % [88,4;100]	100 % [88,1;100]
Faktor sérokonverzie 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]

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Deti vo veku 6-35 mesiacov

V klinickej štúdii u zdravých detí vo veku 6 mesiacov až 35 mesiacov (stratifikované do skupín od 6 do 11, 12 až 23 a 24-35 mesiacov boli odpovede anti-HA protilátok na 21. deň po prvej dávke a druhej polovičnej dávke pre dospelého (t.j. 0,25 ml) nasledovné:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď na A/California/7/2009 (H1N1)v-variant						
	6-11 mesiacov			12-23 mesiacov ⁴		24-35 mesiacov ⁴	
	Po 1. dávke	Po 2. dávke	Po 1. dávke	Po 1. dávke	Po 2. dávke	Po 1. dávke	Po 2. dávke
	Celkovo zahrnutých jedincov [95 % CI]		Séronegatívni jedinci pred očkovaním [95 % CI]	Celkovo zahrnutých jedincov [95 % CI]		Celkovo zahrnutých jedincov [95 % CI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Miera séroprotektie 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]
Miera sérokonverzie 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 sérokonverzie 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]

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (geometric mean titre, GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

⁴všetci séronegatívni jedinci pred očkovaním

Klinická významnosť titra hemaglutináciou-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$ u detí nie je známa.

Analýza poskupiny 36 jedincov vo veku 6 mesiacov až 35 mesiacov preukázala, že 80,6 % malo 4-násobné zvýšenie sérových neutralizačných protilátok 21. deň po prvej dávke (66,7 % z 12 jedincov vo veku 6-11 mesiacov, 91,7 % z 12 jedincov vo veku 12 až 23 mesiacov a 83,3 % z 12 jedincov vo veku 24-35 mesiacov).

Imunitná odpoveď na verziu Arepanrix obsahujúcu 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Tri klinické štúdie zhodnotili imunogenitu verzie Arepanrix obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 (H5N1) u jedincov vo veku 18 a viac rokov, ktorí nasledovali schému 0, 21 dní.

V štúdií konzistencie bola tvorba protilátok proti hemaglutinínu (anti-HA) 21 dní a 6 mesiacov po druhej dávke nasledovná:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/5/2005			
	18-60 rokov		>60 rokov	
	Deň 42 N=1,488	Deň 180 N=353	Deň 42 N=479	Deň 180 N=104
Miera séroprotektie ¹	91 %	62 %	76,8 %	63,5 %
Miera sérokonverzie ²	91 %	62 %	76,4 %	62,5 %
Faktor sérokonverzie ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Dvadsaťjeden dní po druhej dávke, sa u 94,4 % jedincov vo veku 18-60 rokov a u 80,4 % jedincov nad 60 rokov dosiahlo 4-násobné zvýšenie sérových neutralizačných protilátok proti kmeňu A/Indonesia/5/2005.

V inej klinickej štúdii, bola tvorba protilátok proti hemaglutinínu (anti-HA) u jedincov vo veku 18-64 nasledovná:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/5/2005		
	deň 21 N=145	deň 42 N=145	deň 180 N=141
Miera séroprotektie ¹	42,1 %	97,2 %	54,6 %
Miera sérokonverzie ²	42,1 %	97,2 %	54,6 %
Faktor sérokonverzie ³	4,5	92,9	5,6

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

4-násobné zvýšenie titra sérových neutralizačných protilátok proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 sa dosiahlo u 76,6 % jedincov na 21.deň, 97,9 % na 42. deň a 91,5 na 180.deň.

Skrížené imunitné odpovede vyvolané verziou Arepanrix obsahujúcou 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/indonesia/05/2005 (H5N1):

V štúdii konzistencie bolo na 42. deň dosiahnuté 4-násobné zvýšenie sérových neutralizačných protilátok proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 u 65,5 % jedincov vo veku 18-60 rokov a u 24,1 % jedincov nad 60 rokov.

V inej klinickej štúdii, boli odpovede anti-HA protilátok proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 po podaní verzie Arepanrix obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 (H5N1) nasledovné:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/5/2005		
	deň 21 N=145	deň 42 N=145	deň 180 N=141
Miera séroprotektie ¹	15,2 %	64,1 %	10,6 %
Miera sérokonverzie ²	13,1 %	62,1 %	9,2 %
Faktor sérokonverzie ³	1,9	7,6	1,7

¹miera séroprotektie: podiel jedincov s titrom hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok $\geq 1:40$;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli buď pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$, alebo ktorí boli pred očkovaním séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor sérokonverzie: pomer priemerného geometrického titru (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

U 44,7 % jedincov sa na 21. deň, u 53,2 % na 42. deň a u 38,3 % na 180 deň dosiahlo 4-násobné zvýšenie sérových neutralizačných protilátok proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004.

Informácie z predklinických štúdií:

Schopnosť navodiť ochranu pred homológym a heterológym vakcinačným kmeňom vírusu bola hodnotená v predklinických štúdiách s kmeňom A/Indonesia/05/05 (H5N1) využívajúcich modelové testy na fretkách.

- Testy s homológym pandemickým kmeňom H5N1 (A/Indonesia/5/05)

V tomto ochrannom experimente boli fretky (šesť fretiek/skupina) intramuskulárne imunizované s kandidátnou očkovacou látkou obsahujúcou tri rôzne dávky antigénu H5N1 (7,5; 3,8 a 1,9 µg antigénu HA) so štandardnou alebo polovičnou dávkou adjuvantu AS03. V kontrolnej skupine boli fretky imunizované s adjuvantom samotným a s očkovacou látkou bez adjuvantov (7,5 mikrogramov HA). Fretky imunizované očkovacou látkou bez adjuvantov proti chrípke H5N1 neboli chránené pred úmrtím a preukazovali podobnú vírusovú záťaž na v pľúcach a ubúdanie vírusu v horných dýchacích cestách ako tie fretky, ktoré boli imunizované samotným adjuvantom. Naopak kombinácia rôznych dávok antigénu H5N1 s adjuvantom AS03 bola schopná ochrániť pred úmrtím a znížiť vírusovú záťaž v pľúcach a šírenie vírusu po intratracheálnom teste s homológym divokým kmeňom vírusu H5N1.

Sérologické testy naznačili priamu koreláciu medzi očkovacími látkami vyvolávajúcimi HI a titre neutralizujúcich protilátok u chránených zvierat v porovnaní s kontrolami na antigén a adjuvant.

- Testy s heterológym pandemickým kmeňom H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

V tomto ochrannom experimente boli fretky (šesť fretiek/skupina) intramuskulárne imunizované s kandidátnou očkovacou látkou obsahujúcou 4 rôzne dávky antigénu H5N1 (3,75; 1,5; 0,6 a 0,24 µg antigénu HA) s polovičnou dávkou adjuvantu AS03. Okrem toho, jedna skupina šiestich fretiek bola imunizovaná s kandidátnou očkovacou látkou obsahujúcou 3,75 µg H5N1 + celá dávka AS03 a jedna skupina zahŕňala fretky imunizované očkovacou látkou bez adjuvantu (3,75 mikrogramov HA). Výsledky tejto štúdie s heterológymi testami naznačujú 80,7 %-100 % ochranu u všetkých kandidátnych očkovacích látok s adjuvantmi v porovnaní so 43 % ochranou očkovacej látky bez adjuvantov, čo poukazuje prínos adjuvantu AS03.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané s verziou Arepanrix obsahujúcou 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 (H5N1) na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní, lokálnej tolerancie, samičej fertility, embryofetálnej a postnatálnej toxicity (až do konca obdobia laktácie) neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Injekčná liekovka so suspenziou:

Tiomersal

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan disodný (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

Voda na injekciu

Injekčná liekovka s emulziou:

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan disodný (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

Voda na injekciu

Adjuvanty, pozri časť 2.

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

Po zmiešaní sa má očkovacia látka použiť do 24 hodín. Chemická a fyzikálna stabilita počas používania je preukázaná na 24 hodín pri 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedno balenie obsahuje:

- jedno balenie s 50 injekčnými liekovkami (sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk) obsahujúcimi 2,5 ml suspenzie.
- dve balenia po 25 injekčných liekovkách (sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk) obsahujúcich 2,5 ml emulzie.

Objem po zmiešaní obsahu 1 injekčnej liekovky so suspenziou (2,5 ml) s obsahom 1 injekčnej liekovky s emulziou (2,5 ml) zodpovedá 10 dávkam očkovacej látky (5 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Arepanrix sa skladá z dvoch obalov:

Suspenzia: viacdávková injekčná liekovka obsahujúca antigén,

Emulzia: viacdávková injekčná liekovka obsahujúca adjuvant.

Pred podaním sa tieto dve zložky majú zmiešať.

Pokyny na zmiešanie a podanie očkovacej látky:

1. Skôr ako sa obe zložky zmiešajú, emulzia (adjuvant) a suspenzia (antigén) sa majú nechať vytemperovať na izbovú teplotu. V injekčnej liekovke so suspenziou sa môže spozorovať mliečny sediment, tento sediment je súčasťou normálneho fyzikálneho vzhľadu suspenzie. Emulzia má mliečny vzhľad.
2. Každá injekčná liekovka sa má pretrepať a vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc (iné ako biely sediment popísaný vyššie) a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu (vrátane gumových častíc z uzáveru) sa má očkovacia látka zlikvidovať.
3. Očkovacia látka sa zmieša tak, že sa celý obsah injekčnej liekovky obsahujúcej adjuvant natiahne do injekčnej striekačky a pridá do injekčnej liekovky obsahujúcej antigén.
4. Po pridaní adjuvantu k antigénu sa má zmes dôkladne pretrepať. Zmiešaná očkovacia látka má vzhľad belavej emulzie. V prípade iného vzhľadu sa má očkovacia látka zlikvidovať.
5. Objem injekčnej liekovky Arepanrixu po zmiešaní je najmenej 5 ml. Očkovacia látka sa má podať v súlade s odporúčaným dávkovaním (pozri časť 4.2).
6. Pred každým podaním sa má injekčná liekovka pretrepať a vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. V prípade ich výskytu (vrátane gumových častíc z uzáveru) sa má očkovacia látka zlikvidovať.
7. Do injekčnej striekačky sa natiahne jedna dávka očkovacej látky o objeme 0,5 ml (celá dávka) alebo 0,25 ml (polovičná dávka) a podá sa intramuskulárne.

8. Po zmiešaní použite v priebehu 24 hodín. Zmiešaná očkovacia látka môže byť uchovávaná buď v chladničke pri teplote (2 °C - 8 °C) alebo pri izbovej teplote neprevyšujúcej 25 °C. Ak je zmiešaná očkovacia látka uchovávaná v chladničke, pred každým použitím sa má sa nechať vytemperovať na izbovú teplotu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.