

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pandemrix 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 bezfarebná, mierne opaleskujúca tekutina.

Emulzia je belavá 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 jednotlivú dávku alebo dve dávky Pandemrixu (H1N1) a z klinických štúdií u zdravých jedincov, ktorí dostali dve dávky variantu Pandemrixu obsahujúceho HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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), pri oboch variantách podávania Pandemrixu, ako je podrobne popísané v častiach 4.4, 4.8 a 5.1.

Dospelí vo veku 18 rokov a starší:

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

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

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

Deti a dospievajúci vo veku 10-17 rokov

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 z 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 Pandemrixu, dokončili očkovaciu schému Pandemrixom (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Očkovanie sa má uskutočniť intramuskulárnou injekciou pokiaľ možno do deltoideho 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, gentamicíniumsulfát 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, gentamicíniumsulfát 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.

Pandemrix sa nemá za žiadnych okolností podať intravenózne.

Nie sú k dispozícii údaje o použití Pandemrixu 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 k dispozícii údaje o podaní očkovacích látok s adjuvantom AS03 pred alebo po podaní iných typov 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 Pandemrixom (H1N1) u detí vo veku menej ako 6 mesiacov. Obmedzené údaje sú dostupné z klinickej štúdie s Pandemrixom (H1N1) u zdravých detí vo veku od 10 do 17 rokov, veľmi obmedzené údaje sú dostupné z klinickej štúdie s Pandemrixom (H1N1) u zdravých detí vo veku od 6 do 35 mesiacov a obmedzené údaje sú zo štúdie s variantom Pandemrixu obsahujúcim antigény H5N1 u detí vo veku od 3 až 9 rokov.

Veľmi obmedzené údaje 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$) sa môže značne zvýšiť po podaní druhej dávky. Z toho dôvodu sa odporúča sledovanie teploty a opatrenia k zníženiu horúčky (ako napr. podanie antipyretík sa zdá byť klinicky nevyhnutné) u mladších detí (približne do 6 rokov) po každom očkovaní.

Údaje dostupné z klinických štúdií s Pandemrixom (H1N1) u dospelých vo veku nad 60 rokov sú obmedzené a údaje s Pandemrixom (H1N1) alebo s variantom očkovacej látky obsahujúcej antigény H5N1 u dospelých vo veku nad 80 rokov sú veľmi obmedzené.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje získané zo súbežného podania Pandemrixu H1N1 s očkovacou látkou bez adjuvantov proti sezónnej chrípke (Fluarix, očkovacia látka so štiepeným viriónom) zdravým jedincom vo veku nad 60 rokov nenaznačili žiadnu významnú interferenciu v imunitnej odpovedi na Pandemrix H1N1. Imunitná odpoveď na Fluarix bola uspokojivá.

Súbežné podanie nebolo spojené s vyššou mierou lokálnej alebo systémovej reakcie v porovnaní so samotným podaním Pandemrixu.

Na základe toho údaje naznačujú, že Pandemrix 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 Pandemrixu (H1N1) zdravým dospelým vo veku nad 60 rokov, nepreukázali žiadnu významnú interferenciu v imunitnej odpovedi na Pandemrix H1N1. Z toho dôvodu údaje naznačujú, že Pandemrix možno podať tri týždne po podaní očkovacej látky bez adjuvantov proti sezónnej chrípke.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o súbežnom podaní Pandemrixu 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 Pandemrixu 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 Pandemrixom nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

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

Pandemrix 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 zhodnotili výskyt nižšie uvedených nežiaducich reakcií u približne 5 000 jedincov vo veku 18 a viac rokov, ktorí dostali očkovaciu látku osahujúcu kmeň A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: lymfadenopatia

Psychické poruchy

Menej časté: insomnia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Menej časté: parestézia, somnolencia, závraty

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: gastrointestinálne príznaky (ako sú hnačka, dávenie, bolesť brucha, nauzea)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: ekchymóza v mieste vpichu, zvýšené potenie

Menej časté: pruritus, vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté: artralgia, myalgia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: indurácia, opuch, bolesť a začervenanie v mieste vpichu, horúčka, únava

Časté: triaška, ochorenie podobné chrípke, reakcie v mieste vpichu (ako je pocit tepla, pruritus)

Menej časté: malátnosť

Ďalšie údaje o reaktogenite sú dostupné z klinických štúdií u zdravých jedincov z rôznych vekových skupín od 6 mesiacov a viac, ktorí dostali Pandemrix H1N1. Dostupné údaje sú nasledovné:

Dospelí

V klinickej štúdií, ktorá zhodnotila reaktogenitu prvej 0,5 ml dávky Pandemrixu H1N1 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 štúdií, ktorá zhodnotila reaktogenitu u zdravých dospelých vo veku 18-60 rokov, ktorí dostali dve 0,5 ml dávky (s odstupom 21 dní) Pandemrixu H1N1, 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 štúdií, ktorá zhodnotila reaktogenitu u detí vo veku 10 až 17 rokov, ktoré dostali dve 0,5 ml dávky Pandemrixu H1N1 (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 H5N1.

Deti vo veku 3-9 rokov

V klinickej štúdií, ktorá zhodnotila reaktogenitu u detí vo veku 3 až 5 rokov a 6 až 9 rokov, ktoré dostali jednotlivú polovičnú dávku pre dospelého (t.j. 0,25 ml) Pandemrixu (H1N1), 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) Pandemrixu (H1N1) 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) Pandemrixu (H1N1) (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) Pandemrixu H1N1 (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 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). 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 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) axilárna	5,9 %	43,1 %
Horúčka ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) axilárna	0,0 %	3,9 %
Ospalosť	7,8 %	35,3 %
Podráždenosť	21,6 %	37,3 %
Strata chuti do jedla	9,8 %	39,2 %

- Postmarketingové pozorovanie

Pandemrix H1N1v

Okrem nežiaducich reakcií hlásených v klinických skúšaníach, sa nasledujúce hlásili počas postmarketingových skúseností s Pandemrixom H1N1v:

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 registrovaný za takzvaných „mimoriadnych okolností“.

Európska lieková agentúra (EMA) bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku, ktoré budú dostupné a tento súhrn charakteristických vlastností bude podľa potreby aktualizovaný.

Modelové očkovacie látky obsahujú antigény vírusu chrípky, ktoré sú iné ako antigény vo vírusoch chrípky cirkulujúcich v súčasnosti. Tieto antigény sa môžu považovať za „nové“ antigény a simulujú situáciu, v ktorej je cieľová populácia, ktorá sa má očkovať, imunologicky „neskúsená“. Údaje získané u modelovej očkovacej látky budú podporovať očkovaciu stratégiu, ktorá sa pravdepodobne použije pre pandemickú očkovaciu látku: údaje o klinickej imunogenite, bezpečnosti a reaktogenite získané u modelových očkovacích látok sú relevantné pre pandemické očkovacie látky.

Klinické štúdie, v ktorých sa podávala verzia Pandemrixu obsahujúca HA pochádzajúci z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) na 0. a 21. deň poskytujú:

- Údaje o bezpečnosti a imunogenite u zdravých dospelých, vrátane starších.
- Obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite u zdravých detí vo veku od 3-9 rokov, ktoré dostali 0,5 ml alebo 0,25 ml (t.j. polovičnú dávku pre dospelého).
- Údaje o imunogenite u zdravých dospelých vo veku od 18-60 rokov, ktorí dostali dve dávky po 0,5 ml s odstupom 3 týždňov alebo 6 mesiacov medzi dávkami.
- Obmedzené údaje o skríženej imunogenite proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 u zdravých dospelých, vrátane starších a u zdravých detí vo veku 3-9 rokov.
- Obmedzené údaje o imunogenite u zdravých dospelých vo veku 18-60 rokov, ktorí dostali jednu dávku očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 podanú po jednej alebo dvoch dávkach Pandemrixu obsahujúceho HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Ďalšie údaje zo štúdií s H5N1 sú uvedené v informácii o lieku Očkovacia látka proti pandemickej chrípke H5N1 (štiepený virión, inaktivovaná, s adjuvantom).

Imunitná odpoveď na Pandemrix (H1N1)

Klinické štúdie s Pandemrixom v súčasnosti poskytujú:

- Obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané tri týždne po podaní jednotlivej dávky Pandemrixu (H1N1) zdravým dospelým vo veku 18-79 rokov.
- Obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané po podaní dvoch dávok Pandemrixu (H1N1) zdravým dospelým vo veku 18-60 rokov.
- Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti a imunogenite získané tri týždne po podaní jednotlivej dávky Pandemrixu (H1N1) zdravým dospelým vo veku nad 80 rokov.
- Obmedzené údaje o imunogenite získané tri týždne po podaní jednotlivej dávky Pandemrixu (H1N1) o objeme 0,25 ml alebo 0,5 ml zdravým deťom vo veku 10-17 rokov.
- Obmedzené údaje o bezpečnosti získané po podaní Pandemrixu (H1N1) o objeme 0,25 ml alebo dvoch dávok o objeme 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) Pandemrixu (H1N1) 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) Pandemrixu (H1N1) zdravým deťom vo veku 6-35 mesiacov.

Dospelí vo veku 18-60 rokov

V dvoch klinických štúdiách (D-Pan H1N1-007 and D-Pan H1N1-008), ktoré hodnotili imunogenitu očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/California/7/2009 (H1N1)v – variant, bola tvorba anti-HA protilátok u zdravých jedincov vo veku 18-60 rokov nasledovná:

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=37 [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 tiež hodnotila imunogenitu očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho A/California/7/2009 (H1N1)v- variant 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 nasledujúce:

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 dávky (0,25 ml) a celej dávky pre dospelého (0,5 ml) očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho A/California/7/2009 (H1N1)v-variantu u zdravých detí vo veku 10 až 17 rokov. Odpovede anti-HA protilátok na 21. deň po prvej dávke boli nasledujúce:

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

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď na A/California/7/2009 (H1N1)v-variant			
	3-5 rokov		6-9 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	100 %	100%	100%	100 %

sérokonverzie ²	[88,4;100]	[87,2;100]	[88,4;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 (geometric mean titre, GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Deti vo veku 6-35 mesiacov

V klinickej štúdiu 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) nasledujúce:

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 neutralizačných protilátok v sére 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).

Informácie z predklinických štúdií:

Schopnosť navodiť ochranu pred homológym a heterológym vakcinačným kmeňom vírusu bola hodnotená v predklinických štúdiách využívajúcich provokačné testy na fretkách.

V každom experimente boli štyri skupiny po šiestich fretkách imunizované intramuskulárne očkovacou látkou s adjuvantom AS03, ktorá obsahovala HA pochádzajúci z kmeňa H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Dávky 15; 5; 1,7 alebo 0,6 mikrogramu HA boli skúšané v provokačnom experimente s homológnyim kmeňom vírusu a dávky 15; 7,5; 3,8 alebo 1,75 mikrogramu HA boli skúšané v provokačnom experimente s heterológnyim kmeňom vírusu. Kontrolné skupiny zahŕňali fretky imunizované samotným adjuvantom, očkovacou látkou bez adjuvantu (15 mikrogramov HA) alebo fosforečnanovým tlmivým roztokom. Fretky boli očkované v 0. a 21. deň a v 49. deň im bola intratracheálnou cestou podaná letálna provokačná dávka buď kmeňa H5N1/A/Vietnam/1194/04, alebo heterológneho kmeňa H5N1/A/Indonesia/5/05. V skupine zvierat, ktoré dostali očkovaciu látku s adjuvantom, sa ochrana pred letálnou provokačnou dávkou homológneho kmeňa vírusu vytvorila u 87 % a pred letálnou provokačnou dávkou heterológneho kmeňa vírusu u 96 %. U očkovaných zvierat sa oproti kontrolným zvieratám znížilo aj vylučovanie vírusu do horných dýchacích ciest, čo svedčí o zníženom riziku prenosu vírusu. V kontrolnej skupine, ktorá dostala očkovaciu látku bez adjuvantu ako aj v kontrolnej skupine, ktorá dostala samotný adjuvant, všetky zvieratá uhynuli alebo museli byť utratené, pretože skonávali, a to po troch až štyroch dňoch po začatí provokačného testu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané pri modelovej očkovacej látke použitím H5N1 kmeňa očkovacej látky 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:

Polysorbát 80

Oktoxinol 10

Tiomersal

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan disodný (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

Chlorid horečnatý (MgCl_2)

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

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

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

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

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať 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

Pandemrix 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; každá injekčná liekovka sa má 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.
2. Očkovacia látka sa zmieša tak, že sa celý obsah injekčnej liekovky obsahujúcej adjuvant natiahne do injekčnej striekačky a pridá do injekčnej liekovky obsahujúcej antigén.
3. 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.
4. Objem injekčnej liekovky Pandemrixu po zmiešaní je najmenej 5 ml. Očkovacia látka sa má podať v súlade s odporúčaným dávkovaním (pozri časť 4.2).
5. 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.
6. 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.
7. 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

EU/1/08/452/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20/05/2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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