

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Adjupanrix, suspenzia a emulzia na injekčnú emulziu.
Očkovacia látka proti pandemickej chrípke (H5N1) (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/VietNam/1194/2004 (H5N1), použitý variant (NIBRG-14) 3,75 mikrogramu**

* pomnožený na vajciach

** hemaglutinín (HA)

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 obsahu injekčnej liekovky so suspenziou a obsahu injekčnej liekovky s emulziou vznikne viacdávkové balenie. Počet dávok v jednej injekčnej liekovke, pozri časť 6.5.

Pomocná látka so známym účinkom

Očkovacia látka obsahuje 5 mikrogramov tiomersalu (pozri časť 4.4).

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 až žltkastá, homogénna mliečna tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia chrípky v oficiálne vyhlásenej pandemickej situácii.

Adjupanrix sa má použiť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí vo veku od 18 rokov:

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

Aby sa dosiahla maximálna účinnosť, druhá 0,5 ml dávka sa má podať po uplynutí najmenej troch týždňov a najviac dvanástich mesiacov po prvej dávke.

Na základe veľmi obmedzených údajov sa zistilo, že u dospelých vo veku > 80 rokov môže byť na dosiahnutie imunitnej odpovede potrebné podanie dvojnásobnej dávky očkovacej látky Adjuvanrix vo zvolenom termíne a jej opätovné podanie po uplynutí najmenej troch týždňov (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Deti vo veku 6 mesiacov až < 36 mesiacov:

Jedna dávka o objeme 0,125 ml (zodpovedá štvrtine dávky pre dospelých v jednej injekcii) sa podá vo zvolenom termíne.

Aby sa dosiahla maximálna účinnosť, druhá dávka o objeme 0,125 ml bude podaná po najmenej troch týždňoch po prvej dávke.

Deti a dospievajúci vo veku 36 mesiacov až < 18 rokov:

Jedna dávka o objeme 0,25 ml (zodpovedá polovici dávky pre dospelých v jednej injekcii) sa podá vo zvolenom termíne.

Aby sa dosiahla maximálna účinnosť, druhá dávka o objeme 0,25 ml bude podaná po najmenej troch týždňoch po prvej dávke.

Deti vo veku < 6 mesiacov:

Bezpečnosť a účinnosť Adjuvanrixu u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Imunizácia sa má uskutočniť intramuskulárnou injekciou.

Pri podávaní dvojnásobnej dávky sa injekcie majú podať osobitne, každá do inej končatiny, prednostne do deltoideho svalu alebo anterolaterálnej oblasti stehna (v závislosti od svalovej hmoty).

Pokyny na zmiešanie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Anamnéza anafylaktickej (t. j. život ohrozujúcej) reakcie na ktorúkoľvek zo zložiek alebo stopových množstiev reziduí (na vajce a kuraciu bielkovinu, ovalbumín, formaldehyd, gentamicíniumsulfát a deoxycholát sodný) tejto očkovacej látky. V pandemickej situácii však môže byť vhodné podať očkovaciu látku za predpokladu, že pre prípad potreby bude k okamžitej dispozícii vybavenie pre resuscitáciu. Pozri časť 4.4.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivosť

Opatrnosť je potrebná pri podávaní tejto očkovacej látky jedincom so známou precitlivosťou (inou ako anafylaktická reakcia) na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, na tiomersal a na rezidua (na vajce a kuraciu bielkovinu, ovalbumín, formaldehyd, gentamicíniumsulfát a deoxycholát sodný).

Súbežné ochorenie

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

Trombocytopenia a poruchy koagulácie

Adjupanrix sa nemá za žiadnych okolností podať intravenózne. Nie sú k dispozícii údaje o použití očkovacej látky Adjupanrix subkutánne. Preto zdravotnícki pracovníci majú zhodnotiť prínosy a možné riziká podania očkovacej látky jedincom s trombocytopeniou alebo s akoukoľvek formou krvácanosti, ktoré by mohli byť kontraindikáciou pre intramuskulárne podanie, pokiaľ možný prínos preváži riziko krvácania.

Ochrana

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).

Synkopa

Synkopa (strata vedomia) sa môže vyskytnúť po, alebo dokonca pred akýmkoľvek očkovaním ako psychogénna odpoveď na vpich ihlou. Môže to byť sprevádzané viacerými neurologickými symptómami ako je prechodná vizuálna porucha, parestézia a tonicko-klonické pohyby končatín počas zotavovania. Je dôležité, aby sa zaviedli postupy na predchádzanie zranenia zo straty vedomia.

Narkolepsia

Epidemiologické štúdie týkajúce sa inej očkovacej látky s adjuvantom AS03 (Pandemrix H1N1, ktorý je tiež vyrábaný v rovnakej prevádzke ako Adjupanrix) vykonané v niekoľkých európskych krajinách poukázali na zvýšené riziko narkolepsie s kataplexiou alebo bez nej u očkovaných v porovnaní s nezačkovanými osobami. U detí/dospievajúcich (vo veku do 20 rokov) tieto štúdie preukázali ďalších 1,4 až 8 prípadov na 100 000 očkovaných jedincov. Dostupné epidemiologické údaje u dospelých starších ako 20 rokov preukázali približne 1 ďalší prípad na 100 000 očkovaných jedincov. Tieto údaje naznačujú, že zvýšené riziko má tendenciu klesať so zvyšujúcim sa vekom v čase očkovania. Narkolepsia nebola pozorovaná v klinických skúšaníach s Adjupanrixom, klinické skúšania však neumožňujú odhaliť veľmi zriedkavé nežiaduce udalosti s takými nízkymi mierami výskytu, ako má narkolepsia ($\approx 1,1/100\,000$ osoborokov).

Pediatrická populácia

Klinické údaje u detí mladších ako 6 rokov, ktoré dostali dve dávky očkovacej látky obsahujúcej vírus chrípky (H5N1) podávanej v rámci pripravenosti na pandémie, naznačujú zvýšený výskyt horúčky (axilárna ≥ 38 °C) po podaní druhej dávky. Z toho dôvodu sa u mladých detí (t. j. približne až do 6 rokov) po očkovaní odporúča sledovanie teploty a opatrenia na zníženie horúčky (ako napr. liečba antipyretikami, ak sa to zdá byť klinicky nevyhnutné).

Obsah sodíka a draslíka

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Táto očkovacia látka obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú k dispozícii údaje o súbežnom podaní očkovacej látky Adjupanrix s inými očkovacími látkami. Ak sa zväží súbežné podanie inej očkovacej látky, očkovanie sa má vykonať 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 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o použití očkovacej látky Adjuvanrix v tehotenstve.

Očkovacia látka s adjuvantom AS03 obsahujúca HA z kmeňa H1N1v sa podávala ženám v každom trimestri tehotenstva. Informácie o výsledkoch u odhadovaných viac ako 200 000 žien, ktoré boli očkované počas tehotenstva, sú v súčasnosti obmedzené. Nepreukázalo sa, že by sa zvýšilo riziko nežiaducich účinkov u viac ako 100 tehotenstiev, ktoré boli sledované v prospektívnej klinickej štúdií.

Štúdie na zvieratách s očkovacou látkou Adjuvanrix nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Údaje od tehotných žien očkovaných rôznymi inaktivovanými sezónnymi očkovacími látkami bez adjuvantu nenaznačujú malformácie ani fetálnu alebo neonatálnu toxicitu.

Použitie očkovacej látky Adjuvanrix možno zvážiť počas tehotenstva, ak sa to považuje za nevyhnutné, a vezmú sa do úvahy oficiálne odporúčania.

Dojčenie

Adjuvanrix možno použiť u dojčiacich žien.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o fertilitate.

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

Súhrn bezpečnostného profilu

Klinické štúdie hodnotili výskyt nižšie uvedených nežiaducich reakcií u približne 5 000 jedincov vo veku 18 a viac rokov, ktorí dostali zloženie očkovacej látky H5N1 obsahujúcej kmeň A/VietNam/1194/2004 (H5N1) s najmenej 3,75 mikrogramami HA/AS03.

Dve klinické štúdie hodnotili výskyt nežiaducich reakcií u približne 824 detí vo veku 3 až < 18 rokov, ktoré dostali polovičnú dávku pre dospelých, 0,25 ml, obsahujúcu kmeň A/Indonesia/2005 (H5N1) s najmenej 1,9 mikrogramami HA/AS03.

Tri klinické štúdie hodnotili výskyt nežiaducich reakcií u približne 437 detí vo veku 6 mesiacov až < 36 mesiacov, ktoré dostali polovičnú dávku pre dospelých (n = 400), 0,25 ml, alebo štvrtinovú dávku pre dospelých, 0,125 ml (n = 37).

Zoznam nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúcej frekvencie:

Frekvencie sú hlásené ako:

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 ($< 1/10\ 000$)

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie z klinických skúšaní s očkovacou látkou podávanou v rámci pripravenosti na pandémie (viac informácií o očkovacích látkach podávaných v rámci pripravenosti na pandémie, pozri časť 5.1).

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

Dospelí

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie na dávku:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	lymfadenopatia
Psychické poruchy	menej časté	insomnia
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy
	menej časté	závraty, somnolencia, parestézia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	gastrointestinálne príznaky (ako sú nauzea, hnačka, vracanie, bolesť brucha)
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	myalgia, artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	bolesť, začervenanie, opuch a indurácia v mieste vpichu, únava, horúčka
	časté	pocit tepla a pruritus v mieste vpichu, ochorenie podobné chrípke, triaška
	menej časté	malátnosť

Pediatrická populácia

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie na dávku:

Deti 6 až < 36 mesiacov

Údaje pre túto vekovú skupinu sú odvodené zo súhrnu údajov o bezpečnosti z 3 štúdií (D-PAN-H5N1-013, Q PAN-H5N1-021 a Q-PAN-H5N1-023).

6 až < 36 (mesiacov)		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	veľmi časté	podráždenosť/nervozita
Poruchy nervového systému	veľmi časté	somnolencia

Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	gastrointestinálne príznaky (ako sú hnačka a vracanie)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	vyrážka/makulárna vyrážka
	menej časté	urtikária
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté ¹	horúčka ($\geq 38,0$ °C)
	veľmi časté	bolesť v mieste vpichu
	časté	začervenanie v mieste vpichu
	časté	opuch v mieste vpichu
	menej časté	indurácia v mieste vpichu
	menej časté	chrasta v mieste vpichu
	menej časté	opuch tváre
	menej časté	podliatina v mieste vpichu
	menej časté	ekzém v mieste vpichu
	menej časté	hrčka v mieste vpichu

¹ Vyššia frekvencia horúčky sa vyskytovala po dávke 2 v porovnaní s dávkou 1 v každej vekovej skupine.

Deti 36 mesiacov až < 18 rokov

Údaje pre túto vekovú skupinu sú odvodené zo súhrnu údajov o bezpečnosti z 2 štúdií (D-PAN-H5N1-032 a Q-PAN-H5N1-021).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia		Nežiaduce reakcie
	3 až < 6 (rokov)	6 až < 18 (rokov)	
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	menej časté	znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	veľmi časté	menej časté	podráždenosť/nervozita
Poruchy nervového systému	veľmi časté	menej časté	somnolencia
	menej časté	veľmi časté	bolesť hlavy
	NH	menej časté	hypoestézia
	NH	menej časté	závraty
	NH	menej časté	synkopa
	NH	menej časté	tremor
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté		gastrointestinálne príznaky (ako sú nauzea, hnačka, vracanie a bolesť brucha)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté		vyrážka
	NH	časté	hyperhidróza
	NH	menej časté	kožné vredy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	veľmi časté	myalgia
	NH	menej časté	muskuloskeletálna stuhnutosť

	NH	veľmi časté	artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté		bolesť v mieste vpichu
	časté ¹		horúčka ($\geq 38,0$ °C)
	časté		začervenanie v mieste vpichu
	časté		opuch v mieste vpichu
	menej časté	veľmi časté	únava
	menej časté	časté	zimnica
	menej časté	NH	podliatina v mieste vpichu
	menej časté		pruritus v mieste vpichu
NH	menej časté	axilárna bolesť	

¹ Vyššia frekvencia horúčky sa vyskytovala po dávke 2 v porovnaní s dávkou 1 v každej vekovej skupine. NH = nebolo hlásené

Podobné výsledky reaktogenity boli získané v klinickej štúdií (D-PAN-H5N1-009), ktorá sa uskutočnila u detí vo veku 3 až 5 a 6 až 9 rokov; z ktorých 102 jedincov dostalo 2 dávky o objeme 0,25 ml Adjuvanrixu; v tejto štúdií bola horúčka častá bez zvýšenia výskytu pozorovaného po druhej primárnej dávke. Okrem toho boli pozorované aj nasledujúce nežiaduce reakcie: ekchymóza v mieste vpichu, triaška a zvýšené potenie. Všetky tri reakcie boli časté.

- Postmarketingové pozorovanie

Nie sú k dispozícii údaje z postmarketingového pozorovania získané po podaní očkovacej látky Adjuvanrix.

Očkovacie látky s adjuvantom AS03 obsahujúce 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/California/7/2009 (H1N1)

Z postmarketingových skúseností s očkovacími látkami s adjuvantom AS03 obsahujúcimi 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/California/7/2009 (H1N1) sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie:

Poruchy imunitného systému
Anafylaxia, alergické reakcie

Poruchy nervového systému
Febrilné kŕče

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

Trivalentné očkovacie látky používané v medzipandemickom období
Okrem toho boli pri postmarketingovom pozorovaní zameranom na trivalentné očkovacie látky používané v medzipandemickom období 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 vyskytnú alergické reakcie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky

Táto časť popisuje klinické skúsenosti s očkovacími látkami podávanými v rámci pripravenosti na pandémiu.

Očkovacie látky podávané v rámci pripravenosti na pandémiu 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 pri očkovej látke podávanej v rámci pripravenosti na pandémiu budú podporovať očkovaciu stratégiu, ktorá sa pravdepodobne použije pre pandemickú očkovaciu látku: údaje o klinickej imunogenite, bezpečnosti a reaktogenite získané pri očkovacích látkach podávaných v rámci pripravenosti na pandémiu sú relevantné pre pandemické očkovacie látky.

Dospelí

Dospelí vo veku 18-60 rokov

V klinických štúdiách, ktoré hodnotili imunogenitu očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 u jedincov vo veku 18 - 60 rokov, bola tvorba protilátok proti hemaglutinínu (anti-HA protilátok) nasledujúca:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004				
	Schéma 0, 21 dní (D-Pan-H5N1-002)		Schéma 0, 6 mesiacov (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dní po 1. dávke N = 925	21 dní po 2. dávke N = 924	21 dní po 1. dávke N = 55	7 dní po 2. dávke N = 47	21 dní po 2. dávke N = 48
Miera séroprotektie ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Miera sérokonverzie ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Faktor sérokonverzie ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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 geometrického priemeru titrov (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Po dvoch dávkach podaných s 21-dňovým alebo 6-mesačným odstupom malo 96,0 % jedincov 4-násobne zvýšený titer sérum neutralizujúcich protilátok a 98 - 100 % malo titer aspoň 1:80.

V štúdií D-Pan-H5N1-002 sa u jedincov sledovala perzistencia imunitnej odpovede. Miera séroprotektie bola 6, 12, 24 a 36 mesiacov po prvej dávke nasledujúca:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004			
	6 mesiacov po 1. dávke N = 256	12 mesiacov po 1. dávke N = 559	24 mesiacov po 1. dávke N = 411	36 mesiacov po 1. dávke N = 387
Miera séroprotektie ¹	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

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

V klinickej štúdií (Q-Pan-H5N1-001), v ktorej sa dve dávky očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 podali v 0. a 21. deň 140 jedincom vo veku 18 - 60 rokov, bola tvorba anti-HA protilátok nasledujúca:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/05/2005		
	21. deň N = 140	42. deň N = 140	180. deň N = 138
Miera séroprotektie ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Miera sérokonverzie ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Faktor sérokonverzie ³	4,7	95,3	5,2

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

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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 geometrického priemeru titrov (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Štvornásobne zvýšený titer sérum neutralizujúcich protilátok sa zistil u 79,2 % jedincov dvadsaťjeden dní po prvej dávke, u 95,8 % dvadsaťjeden dní po druhej dávke a u 87,5 % šesť mesiacov po druhej dávke.

V druhej štúdií sa 49 jedincom vo veku 18 - 60 rokov podali dve dávky očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 v 0. a 21. deň. Na 42. deň bola miera sérokonverzie pre anti-HA protilátky 98 %, séroprotektia sa dosiahla u všetkých jedincov a faktor sérokonverzie bol 88,6. Okrem toho mali všetci jedinci titer neutralizujúcich protilátok aspoň 1:80.

Skrížená imunitná odpoveď vyvolaná očkovacou látkou s adjuvantom AS03 obsahujúcou 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Tvorba anti-HA protilátok proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 po podaní očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 bola nasledujúca:

anti-HA protilátky	A/Indonesia/5/2005		
	Schéma 0, 21 dní (D-Pan-H5N1-002)	Schéma 0, 6 mesiacov (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dní po 2. dávke N = 924	7 dní po 2. dávke N = 47	21 dní po 2. dávke N = 48
Miera séroprotektie* ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Miera sérokonverzie ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Faktor sérokonverzie ³	4,9	12,9	18,5

*anti-HA \geq 1:40

¹miera séroprotektie: podiel pacientov s titrom HI protilátok \geq 1:40;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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 geometrického priemeru titrov (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Štvornásobne zvýšený titer sérum neutralizujúcich protilátok proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 sa dosiahol u > 90 jedincov po dvoch dávkach, a to bez ohľadu na schému. Po dvoch dávkach podaných so 6-mesačným odstupom mali všetci jedinci titer aspoň 1:80.

U jedincov zo štúdie D-Pan-H5N1-002 bola pozorovaná perzistencia anti-HA protilátok proti kmeňu A/Indonesia/5/2005. Miera séroprotektie bola po 6 mesiacoch 2,2 %; po 12 mesiacoch 4,7 %; po 24 mesiacoch 2,4 % a po 36 mesiacoch 7,8 %.

V odlišnej štúdií (D-Pan-H5N1-007) u 50 jedincov vo veku 18 - 60 rokov bola miera séroprotektie pre anti-HA protilátky 21 dní po druhej dávke očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 20 % proti kmeňu A/Indonesia/5/2005, 35 % proti kmeňu A/Anhui/01/2005 a 60 % proti kmeňu A/Turkey/Turkey/1/2005.

Skrížená imunitná odpoveď vyvolaná očkovacou látkou s adjuvantom AS03 obsahujúcou 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Po dvoch dávkach očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 podaných v 0. a 21. deň 140 jedincov vo veku 18 - 60 rokov bola tvorba anti-HA protilátok proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 nasledujúca:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004	
	21. deň N = 140	42. deň N = 140
Miera séroprotektie ¹	15 %	59,3 %
Miera sérokonverzie ²	12,1 %	56,4 %
Faktor sérokonverzie ³	1,7	6,1

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

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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 geometrického priemeru titrov (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Na 180. deň bola miera séroprotektie 13 %.

Štvornásobne zvýšený titer sérum neutralizujúcich protilátok proti kmeňu A/Vietnam sa dosiahol u 49 % jedincov dvadsaťjeden dní po prvej dávke, u 67,3 % dvadsaťjeden dní po druhej dávke a u 44,9 % šesť mesiacov po druhej dávke.

Alternatívne schémy

Predĺžený dávkovací interval sa skúmal v štúdií D-H5N1-012, v ktorej skupina jedincov vo veku 18 - 60 rokov dostala dve dávky Adjuvanrixu so 6-mesačným alebo 12-mesačným odstupom. U jedincov, ktorí dostali očkovaciu látku so 6-mesačným odstupom, bola dvadsaťjeden dní po druhej dávke miera séroprotektie a miera odpovede vyvolaná očkovacou látkou proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 89,6 % a 95,7 %, v uvedenom poradí. U jedincov, ktorí dostali očkovaciu látku s 12-mesačným odstupom, bola dvadsaťjeden dní po druhej dávke miera séroprotektie a miera odpovede vyvolaná očkovacou látkou proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 92,0 % a 100 %, v uvedenom poradí.

V tejto štúdií sa tiež pozorovali skrížené imunitné odpovede proti kmeňu A/Indonesia/5/2005.

U jedincov, ktorí dostali očkovaciu látku so 6-mesačným odstupom, bola dvadsaťjeden dní po druhej dávke miera séroprotektie 83,3 % a miera odpovede vyvolaná očkovacou látkou bola 100 %.

U jedincov, ktorí dostali očkovaciu látku s 12-mesačným odstupom, bola dvadsaťjeden dní po druhej dávke miera séroprotektie 84,0 % a miera odpovede vyvolaná očkovacou látkou bola 100 %.

Jedna dávka očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 podaná po jednej alebo dvoch dávkach očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004

V klinickej štúdií (D-Pan-H5N1-012) sa jedincov vo veku 18 - 60 rokov podala dávka očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho buď z kmeňa A/Vietnam/1194/2004, alebo z kmeňa Indonesia/5/2005 šesť mesiacov po základnom očkovaní jednou

alebo dvoma dávkami očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 v 0. deň alebo v 0. a 21. deň. Tvorba anti-HA protilátok bola nasledujúca:

anti-HA protilátky	Proti kmeňu A/Vietnam 21 dní po posilňovacej dávke očkovacej látky obsahujúcej kmeň A/Vietnam N = 46		Proti kmeňu A/Indonesia 21 dní po posilňovacej dávke očkovacej látky obsahujúcej kmeň A/Indonesia N = 49	
	Po základnom očkovaní jednou dávkou	Po základnom očkovaní dvoma dávkami	Po základnom očkovaní jednou dávkou	Po základnom očkovaní dvoma dávkami
Miera séroprotektie ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Miera sérokonverzie po posilňovacej dávke ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Faktor po posilňovacej dávke ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

²miera séroprotektie po posilňovacej dávke: podiel jedincov, ktorí boli pred podaním posilňovacej dávky séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok $\geq 1:40$ alebo ktorí boli pred podaním posilňovacej dávky séropozitívni a po očkovaní mali titer 4-násobne zvýšený;

³faktor po posilňovacej dávke: pomer geometrického priemeru titrov (GMT) po podaní posilňovacej dávky a GMT pred podaním posilňovacej dávky.

Bez ohľadu na to, či sa pred 6 mesiacmi podala v rámci základného očkovania jedna alebo dve dávky očkovacej látky, miera séroprotektie proti kmeňu A/Indonesia bola $> 80\%$ po dávke očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 a miera séroprotektie proti kmeňu A/Vietnam bola $> 90\%$ po dávke očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005. U všetkých jedincov sa dosiahol titer neutralizujúcich protilátok aspoň 1:80 proti jednotlivým kmeňom, a to bez ohľadu na typ HA obsiahnutého v očkovacej látke a na počet predchádzajúcich dávok.

V ďalšej klinickej štúdii (D-Pan-H5N1-015) sa 39 jedincom vo veku 18 - 60 rokov podala dávka očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/5/2005 štrnásť mesiacov po podaní dvoch dávok očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 v 0. deň a v 21. deň. Miera séroprotektie proti kmeňu A/Indonesia 21 dní po podaní posilňovacej dávky bola 92 % a na 180. deň bola 69,2 %.

V ďalšej klinickej štúdii (D-Pan-H5N1-038) bola 387 jedincom vo veku 18 – 60 rokov podaná 1 dávka očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 po 36 mesiacoch od podania dvoch dávok očkovacej látky obsahujúcej kmeň A/Vietnam/1194/2004. Dvadsaťjeden dní po podaní posilňovacej dávky bola miera séroprotektie proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 100 %, miera sérokonverzie po posilňovacej dávke bola 99,7 % a faktor po posilňovacej dávke bol 123,8.

Starší dospelí (> 60 rokov)

V ďalšej klinickej štúdii (D-Pan-H5N1-010) sa 297 jedincom vo veku > 60 rokov (stratifikovaných podľa vekového rozmedzia od 61 do 70 rokov, od 71 do 80 rokov a > 80 rokov) podala buď jednotlivá, alebo dvojnásobná dávka očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) v 0. a 21. deň. Na 42. deň bola tvorba anti-HA protilátok nasledujúca:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61- až 70-roční		71- až 80-roční		> 80-roční	
	Jednotlivá dávka N = 91	Dvojnásobná dávka N = 92	Jednotlivá dávka N = 48	Dvojnásobná dávka N = 43	Jednotlivá dávka N = 13	Dvojnásobná dávka N = 10
Miera séroprotektie ¹	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Miera sérokonverzie ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Faktor sérokonverzie ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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 geometrického priemeru titrov (GMT) po očkovaní a GMT pred očkovaním.

Hoci sa dosiahla dostatočná imunitná odpoveď na 42. deň po dvoch podaniach jednotlivej dávky očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), vyššia odpoveď sa pozorovala po dvoch podaniach dvojnásobnej dávky očkovacej látky.

Veľmi obmedzené údaje získané u séronegatívnych jedincov vo veku > 80 rokov (N=5) ukázali, že u žiadneho jedinca sa nedosiahla séroprotektia po dvoch podaniach jednotlivej dávky očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Po dvoch podaniach dvojnásobnej dávky očkovacej látky však bola miera séroprotektie na 42. deň 75 %.

V štúdií D-Pan-H5N1-010 sa u jedincov sledovala perzistencia imunitnej odpovede. Miera séroprotektie bola 6, 12 a 24 mesiacov po očkovaní nasledujúca:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004					
	6 mesiacov po očkovaní		12 mesiacov po očkovaní		24 mesiacov po očkovaní	
	Jednotlivá dávka (N = 140)	Dvojnásobná dávka (N = 131)	Jednotlivá dávka (N = 86)	Dvojnásobná dávka (N = 81)	Jednotlivá dávka (N = 86)	Dvojnásobná dávka (N = 81)
Miera séroprotektie ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

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

Okrem toho, u 44,8 % a 56,1 % jedincov z horeuvedených dávkovacích skupín došlo k 4-násobnému zvýšeniu titra sérum neutralizujúcich protilátok od 0. dňa do 42. dňa a 96,6 % a 100 % jedincov malo titer aspoň 1:80 na 42. deň.

Dvanásť a dvadsaťštyri mesiacov po očkovaní boli titry neutralizujúcich protilátok nasledujúce:

Sérum neutralizujúce protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004			
	12 mesiacov po očkovaní		24 mesiacov po očkovaní	
	Jednotlivá dávka N = 51	Dvojnásobná dávka N = 54	Jednotlivá dávka N = 49	Dvojnásobná dávka N = 54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Miera sérokonverzie ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %

$\geq 1:80^3$	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %
---------------	--------	--------	--------	-------

¹Geometrický priemer titrov (Geometric Mean Titre; GMT)

²4-násobné zvýšenie titra sérum neutralizujúcich protilátok

³% jedincov dosahujúcich titer sérum neutralizujúcich protilátok najmenej 1:80

U 297 jedincov vo veku > 60 rokov bola miera séroprotektie pre anti-HA protilátky a miera sérokonverzie proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 na 42. deň po dvoch dávkach očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 23 % a faktor sérokonverzie bol 2,7. Titer neutralizujúcich protilátok aspoň 1:40 sa dosiahol u 87 % alebo aspoň 1:80 u 67 %, a to z 87 testovaných jedincov.

U jedincov zo štúdie D-Pan-H5N1-010, ktorí dostali jednotlivú dávku, bola pozorovaná perzistencia anti-HA protilátok proti kmeňu A/Indonesia/5/2005. Miera séroprotektie bola po 12 mesiacoch 16,3 % a po 24 mesiacoch 4,7 %. Miera sérokonverzie pre neutralizujúce protilátky proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 bola po 12 mesiacoch 15,7 % a po 24 mesiacoch 12,2 %. Percento jedincov dosahujúcich titer neutralizujúcich protilátok > 1/80 bolo po 12 mesiacoch 54,9 % a po 24 mesiacoch 44,9 %.

Pediatriká populácia (deti vo veku 6 mesiacov až < 18 rokov)

Deti vo veku 6 až < 36 mesiacov

V klinickej štúdií (Q-Pan-H5N1-023) boli podávané dve dávky o objeme 0,125 ml obsahujúce kmeň A/Indonesia/2005 H5N1 v 0. a 21. deň 37 deťom vo veku 6 až < 36 mesiacov.

Miery sérokonverzie pre imunitné odpovede anti-HA proti homológnemu (A/Indonesia/05/2005) kmeňu v tejto vekovej skupine v 42. deň (21 dní po druhej dávke) boli nasledujúce:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 dní po 2. dávke (42. deň) N ¹ = 33
Miera sérokonverzie ²	100 %
Faktor sérokonverzie ³	168,2

¹kohorta imunogenity podľa protokolu (*according to protocol*, ATP);

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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 recipročného HI titra po očkovaní a recipročného HI titra pred očkovaním (0. deň).

U detí vo veku 6 až < 36 mesiacov, ktoré dostávali dávku o objeme 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023), 100 % (N = 31) malo mieru odpovede vyvolanú očkovacou látkou proti kmeňu A/Indonesia/05/2005, 96,9 % (N = 32) malo mieru odpovede vyvolanú očkovacou látkou proti heterológnemu kmeňu A/VietNam/1194/2004 a 96,9 % (N = 32) malo mieru odpovede vyvolanú očkovacou látkou proti heterológnemu kmeňu A/duck/Bangladesh/19097/2013.

U jedincov zaradených do Q-Pan-H5N1-023 bolo sledované pretrvávanie imunitnej odpovede anti-HA proti homológnemu kmeňu A/Indonesia/05/2005 a heterológnemu kmeňu A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 a kmeňu A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 po 12 mesiacoch. Miery sérokonverzie 12 mesiacov po druhej dávke u detí vo veku 6 až < 36 mesiacov boli nasledujúce:

anti-HA protilátky	0,125 ml			
	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/05/200	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/duck/Bangladesh/	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/200	Imunitná odpoveď proti kmeňu

	5	19097/2013	4	A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 mesiacov po 2. dávke N ¹ = 33	12 mesiacov po 2. dávke N ¹ = 29	12 mesiacov po 2. dávke N ¹ = 29	12 mesiacov po 2. dávke N ¹ = 29
Miera sérokonverzie ²	78,8 %	20,7 %	27,6 %	0 %

¹kohorta imunogenity podľa protokolu (ATP) v 385. deň (perzistencia);

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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.

V štúdiu Q-PAN-H5N1-023 bola po základnom očkovaní dvoma dávkami o objeme 0,125 ml obsahujúcimi kmeň A/Indonesia/2005 (H5N1) podaná jedna posilňovacia dávka rovnakej očkovacej látky Q-H5N1 v 12. mesiaci. Imunitná odpoveď anti-HA proti A/Indonesia/05/2005 bola hodnotená 7 dní po posilňovacej dávke. Miery sérokonverzie sú nasledujúce:

anti-HA protilátky	0,125 ml			
	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/05/2005 5	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/duck/Bangladesh /19097/2013	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 dní po posilňovacej dávke N ¹ = 33	7 dní po posilňovacej dávke N ¹ = 29	7 dní po posilňovacej dávke N ¹ = 29	7 dní po posilňovacej dávke N ¹ = 29
Miera sérokonverzie ²	100 %	100 %	100 %	51,7 %

¹kohorta imunogenity podľa protokolu (ATP) v 392. deň po posilňovacej dávke;

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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.

Deti vo veku 36 mesiacov až < 18 rokov

V klinickej štúdiu (D-Pan-H5N1-032) boli podávané dve dávky o objeme 0,25 ml obsahujúce kmeň A/Indonesia/2005 H5N1 v 0. a 21. deň 312 deťom vo veku 3 až < 18 rokov. Nižšie je uvedený výsledok zo skupiny, v ktorej jedinci dostali 2 dávky (D0, D21) vakcíny kmeňa H5N1 Indonesia a 1 posilňovaciu dávku (D182) kmeňa H5N1 Turkey (1,9 μ g HA + AS03_B), 1 dávku (D364) Havrixu. Miery sérokonverzie pre imunitné odpovede proti homológnemu kmeňu dvadsaťjeden dní po druhej dávke (42. deň) boli nasledujúce:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/05/2005		Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Turkey/01/2005	
	21 dní po 2. dávke N ¹ = 155		21 dní po 2. dávke N ¹ = 155	
	3 až < 10 rokov N ² = 79	10 až < 18 rokov N ² = 76	3 až < 10 rokov N ² = 79	10 až < 18 years N ² = 76
Miera sérokonverzie ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Faktor sérokonverzie ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹42. deň ATP kohorta pre kohortu imunogenity;

²42. deň ATP kohorta pre kohortu imunogenity pre osobitné vekové kategórie;

³miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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;

⁴faktor sérokonverzie: pomer recipročného HI titra po očkovaní a recipročného HI titra pred očkovaním (0. deň).

U jedincov zaradených do D-Pan-H5N1-032 bolo sledované pretrvávanie imunitnej odpovede proti homológnemu kmeňu A/Indonesia/05/2005 a heterológnemu kmeňu A/Turkey/01/2005 po 6 mesiacoch. Miery sérokonverzie v 182. dni u detí vo veku 3 až < 18 rokov boli nasledujúce:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/05/2005		Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Turkey/01/2005	
	Schéma 0, 21 dní		Schéma 0, 21 dní	
	182. deň N ¹ = 155		182. deň N ¹ = 155	
	3 až < 10 rokov N ² = 79	10 až < 18 rokov N ² = 76	3 až < 10 rokov N ² = 79	10 až < 18 rokov N ² = 76
Miera sérokonverzie ³	83,5 %	73,7 %	55,7 %	40,8 %
Faktor sérokonverzie ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹42. deň ATP kohorta pre kohortu imunogenity;

²42. deň ATP kohorta pre kohortu imunogenity pre osobitné vekové kategórie;

³miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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;

⁴faktor sérokonverzie: pomer recipročného HI titra po očkovaní a recipročného HI titra pred očkovaním (0. deň).

Po základnom očkovaní dvoma dávkami o objeme 0,25 ml obsahujúcimi kmeň A/Indonesia/2005 (H5N1) bola podaná jedna posilňovacia dávka D-H5N1 obsahujúca kmeň A/Turkey/2005/HA v 6. mesiaci deťom vo veku 3 až < 18 rokov (D-PAN-H5N1-032). Imunogenita protilátok po posilňovacej dávke proti kmeňu A/Indonesia/05/2005 bola hodnotená po 10 dňoch (192. deň) a pretrvávanie protilátok po 6 mesiacoch (364. deň) po posilňovacej dávke. Miery sérokonverzie a faktory sérokonverzie v týchto časových bodoch boli nasledujúce:

anti-HA protilátky	Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/05/2005 ¹	
	192. deň N ¹ = 127	
	3 až < 10 rokov N ² = 68	10 až < 18 rokov N ² = 59
Miera sérokonverzie ⁵	100 %	100 %
Factor sérokonverzie ⁶	142,6	94,4
	364. deň N ³ = 151	
	3 až < 10 rokov N ⁴ = 79	10 až < 18 rokov N ⁴ = 72
	Miera sérokonverzie ⁵	100 %
Factor sérokonverzie ⁶	42,4	30,4

¹6. mesiac ATP kohorta pre imunogenitu;

²6. mesiac ATP kohorta pre imunogenitu pre osobitné vekové kategórie;

³12. mesiac ATP kohorta pre imunogenitu;

⁴12. mesiac ATP kohorta pre imunogenitu pre osobitné vekové kategórie;

⁵miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli 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;

⁶faktor sérokonverzie: pomer recipročného HI titra po očkovaní a recipročného HI titra pred očkovaním (0. deň).

Podobné výsledky imunogenity pre základné očkovanie boli získané v klinickej štúdií (D-PAN-H5N1-009) vykonanej u 102 detí vo veku 3 až 5 a 6 až 9 rokov, ktoré dostali 2 dávky o objeme 0,25 ml Adjuvanrixu obsahujúceho kmeň A/Vietnam/1194/2004. Okrem toho táto štúdia hodnotila pretrvávanie protilátok proti homológnemu kmeňu A/Vietnam/1194/2004 do 24 mesiacov po druhej dávke. Miera sérokonverzie bola 38,3 % u 3-5-ročných detí a 22,9 % u 6-9-ročných v 24. mesiaci. Pozorovali sa aj skrížené protilátkové odpovede proti heterológnemu kmeňu A/Indonesia/05/2005, hoci klesanie pretrvávalo do 24 mesiacov po druhej dávke.

Informácie z predklinických štúdií:

Schopnosť navodiť ochranu pred homológny a heterológny 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 homológny kmeňom vírusu a dávky 15; 7,5; 3,8 alebo 1,75 mikrogramu HA boli skúšané v provokačnom experimente s heterológny 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.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že z vedeckých dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané 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 (Na₂HPO₄)
dihydrogenfosforečnan draselný (KH₂PO₄)
chlorid draselný (KCl)
chlorid horečnatý (MgCl₂)
voda na injekcie

Injekčná liekovka s emulziou:

chlorid sodný (NaCl)
hydrogenfosforečnan disodný (Na₂HPO₄)
dihydrogenfosforečnan draselný (KH₂PO₄)
chlorid draselný (KCl)
voda na injekcie

Adjuvanty, pozri časť 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

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 (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zmiešaní lieku, pozri časť 6.3.

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

Adjupanrix 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 (počas minimálne 15 minút); 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) očkovaciu látku nezmiešavajte.
2. Očkovacia látka sa zmieša tak, že sa celý obsah injekčnej liekovky obsahujúcej adjuvant natiahne do 5 ml injekčnej striekačky a pridá do injekčnej liekovky obsahujúcej antigén. Odporúča sa použiť injekčnú striekačku s ihlou 23-G. Avšak v prípade, že táto veľkosť ihly nebude k dispozícii, môže byť použitá ihla 21-G. Injekčná liekovka obsahujúca adjuvant má byť uchovávaná v obrátenej polohe na uľahčenie natiahnutia celého obsahu.
3. Po pridaní adjuvantu k antigénu sa má zmes dôkladne pretrepať. Zmiešaná očkovacia látka má vzhľad belavej až žltkastej, homogénnej, mliečnej tekutej emulzie. V prípade iného vzhľadu sa očkovacia látka nemá podať.
4. Objem injekčnej liekovky s očkovacou látkou Adjupanrix je po zmiešaní 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 očkovacia látka nemá podať.
6. Do injekčnej striekačky s vhodnou kalibráciou sa natiahne jedna dávka očkovacej látky o objeme 0,5 ml alebo 0,25 ml, alebo 0,125 ml a podá sa intramuskulárne. Odporúča sa použiť injekčnú striekačku s ihlou, ktorej rozmery nie sú väčšie ako 23-G.
7. Po zmiešaní použite očkovaciu látku v priebehu 24 hodín. Zmiešaná očkovacia látka môže byť uchovávaná buď v chladničke (2 °C - 8 °C), alebo pri izbovej teplote neprevyšujúcej 25 °C. Ak je zmiešaná očkovacia látka uchovávaná v chladničke, pred každým použitím sa má nechať vytemperovať na izbovú teplotu (počas minimálne 15 minút).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať 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/1/09/578/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. októbra 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
01069 Dresden
Nemecko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Adjupanrix sa môže uviesť na trh len vtedy, keď existuje oficiálne vyhlásenie SZO/EÚ o chrípkovej pandémie, pod podmienkou, že držiteľ rozhodnutia o registrácii pre Adjupanrix náležite zohľadní oficiálne vyhlásený pandemický kmeň.

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Mimo obdobia pandémie bude zachovaná normálna periodicita a štruktúra PSURov, so špeciálnou kontrolou AESI (Nežiaduce prípady osobitného záujmu - Adverse Events of Special Interest; AESI) a možných nežiaducich prípadov týkajúcich sa adjuvantov. To zahŕňa údaje z prebiehajúcich štúdií alebo v prípade dostupnosti z aktuálneho použitia kmeňov podávaných v rámci pripravenosti na pandémiu a akekoľvek údaje o bezpečnosti týkajúce sa adjuvantného systému.

Aby bolo možné efektívne monitorovať bezpečnostný profil Adjupanrixu počas oficiálne vyhlásenej pandémie chrípky H5N1, GSK Biologicals pripraví mesačné zjednodušené PSUR spolu so zhrnutím distribúcie očkovacích látok, ako je opísané v odporúčaní CHMP pre PhV plány očkovacích látok proti pandemickej chrípke (EMEA/359381/2009). Príprava a podanie správ o bezpečnosti sú opísané nižšie.

Ciele zjednodušených PSUR

Ciele zjednodušených PSUR, ako je určené CHMP, zahŕňajú nasledujúce:

- informovať regulačné authority o NÚ, ktoré boli prijaté v rámci vopred stanoveného časového obdobia a ktoré môžu mať najväčšie dôsledky na pomer rizika a prínosu v pandémii;
- označiť akékoľvek predbežné bezpečnostné problémy a uprednostniť ich v ďalšom hodnotení v primeranom časovom rámci.

Frekvencia predkladania

- Začiatok odpočítavania bude od prvého pondelka po odoslani prvej šarže očkovacej látky.
- Prvé ukončenie zberu údajov je po uplynutí 28 dní.
- Podanie správy bude najneskôr v 43. deň (15 dní po ukončení zberu údajov), ako bolo dohodnuté s Európskou agentúrou pre lieky (EMA) počas pandémie chrípky H1N1, pretože 14. deň po ukončení zberu údajov bude vždy pripadať na nedeľu.
- Hlásenia budú podávané na mesačnej báze počas prvých 6 mesiacov pandémie.
- Periodicita bude kontrolovaná GSK Biologicals a ko-raportérom v 6-mesačných intervaloch.

Formát zjednodušených PSURov

Toto hlásenie bude zahŕňať nasledujúce tabuľky súhrnných údajov s použitím formátu špecifikovaného v odporúčaní CHMP (EMA/359381/2009) v poradí uvedenom nižšie:

1. Prehľad všetkých spontánnych hlásení v krajine, stratifikovaný podľa typu hlásenia (lekársky potvrdené alebo nepotvrdené prípady) a závažnosti, za obdobie pokryté hlásením a kumulatívne.
2. Prehľad všetkých spontánnych nežiaducich udalostí podľa SOC (Triedy orgánových systémov – System Organ Class), výrazu vysokej úrovne (High Level Term (HLT)) a uprednostňovaného výrazu (Preferred Term (PT)), stratifikovaný podľa typu hlásenia (lekársky potvrdené alebo nepotvrdené) a vrátane počtu smrteľných hlásení za obdobie pokrývajúce hlásenie a zároveň kumulatívne.
3. Nežiaduce udalosti osobitného záujmu (Adverse Events of Special Interest; AESI), stratifikované podľa typu hlásenia (lekársky potvrdené alebo nepotvrdené prípady). AESI budú definované nasledovne:
 - Neuritída: PT „Neuritída“
 - Krč: bližšie štandardizované vo vyhľadávaní MedDRA (*Standardised MedDRA Queries*, SMQ) „Krče“
 - Anafylaxia: bližšie SMQ „Anafylaktické reakcie“ a bližšie SMQ „Angioedém“
 - Encefalitída: bližšie SMQ „Neinfekčná encefalitída“
 - Vaskulitída: bližšie SMQ „Vaskulitída“
 - Guillainov-Barrého syndróm: bližšie SMQ „Guillainov-Barrého syndróm“ (PT „Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia“ a „Demyelinizačná polyneuropatia“ budú uvedené v tabuľke v kategórii „Demyelinizácia“)
 - Demyelinizácia: bližšie SMQ „Demyelinizácia“ GBS je taktiež zahrnuté v tomto SMQ, bude tam prekryvanie v počte prípadov pre tieto dve kategórie).
 - Bellova obrna: PT „Bellova obrna“
 - Narkolepsia: PT Narkolepsia, SMQ „Krče“, SMQ „Generalizované záchvaty krčov po imunizácii“, SMQ „Imunologicky sprostredkované/autoimunitné poruchy“

- Autoimunitná hepatitída: PT „Autoimunitná hepatitída“, SMQ „Imunologicky sprostredkované autoimunitné poruchy“
 - Zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov: PT „Zvýšené pečeňové enzýmy“, SMQ „Vyšetrenia, prejavy a príznaky súvisiace s pečeňou“
 - Potenciálne imunologicky sprostredkované poruchy: GSKMQ_pIMD
4. Neuvedené závažné nežiaduce reakcie (SOC, HLT, PT), stratifikované podľa typu hlásenia (lekársky potvrdené alebo nepotvrdené prípady), za obdobie pokrývajúce hlásenie a zároveň kumulatívne.
 5. Všetky spontánne nežiaduce reakcie podľa vekovej skupiny, podľa SOC, HLT a PT, stratifikované podľa typu hlásenia (lekársky potvrdené alebo nepotvrdené prípady), za obdobie pokrývajúce hlásenie a zároveň kumulatívne. Budú sa používať nasledujúce vekové skupiny: < 2 roky, 2 – 8 rokov, ≥ 9 rokov a neznámy vek.
 6. Všetky spontánne nežiaduce reakcie (SOC, HLT, PT) vyskytujúce sa u tehotných žien, stratifikované podľa typu hlásenia (lekársky potvrdené alebo nepotvrdené prípady), za obdobie pokrývajúce hlásenie a zároveň kumulatívne.

Nasledujúce postupy budú nasledovať, keď sa zhromaždia údaje:

- Tabuľka 1 PSUR sa bude zakladať na počte hlásení, zatiaľ čo všetky ostatné tabuľky sa budú zakladať na počte reakcií (uvedených na úrovni PT, zoradené podľa SOC a HLT).
- Všetky tabuľky sa budú zakladať na generických údajoch a nie na údajoch špecifických pre liek, vychádzajúc z predpokladu, že názov lieku nebude uvedený vo významnej časti prípadov. Údaje špecifické pre liek sa budú hodnotiť počas hodnotenia signálov.
- „Kumulatívne“ znamená všetky nežiaduce udalosti od použitia očkovacej látky.
- Všetky lekársky nepotvrdené udalosti budú tie, ktoré boli zaevidované v celosvetovej databáze klinickej bezpečnosti GSK (označovanej ako ARGUS) do ukončenia zberu údajov. Tie, ktoré ešte neboli zaevidované, budú hlásené v nasledujúcom PSUR.
- „Závažný“ označuje závažnosť pomocou regulačných kritérií založených na výsledkoch; táto definícia bude použitá vo všetkých tabuľkách.
- Formuláre CIOMS I pre smrteľné prípady a hlásenia GBS budú uvedené v prílohách.

Bude poskytnutý krátky súhrn, v ktorom bude uvedený celkový počet nových NÚ od posledného zjednodušeného PSUR, a budú zdôraznené potvrdené signály a problémové oblasti, poskytnuté prioritné hodnotenie signálov (v prípade viacerých signálov) a vhodné časové harmonogramy na podanie úplnej správy o hodnotení signálu.

Signály vyskytujúce sa u tehotných žien budú zhrnuté v tabuľke, ktorá bude obsahovať nasledujúce údaje: gestačný vek v čase očkovania, gestačný vek v čase výskytu nežiaducej udalosti, nežiaduca udalosť a výsledok.

Hlásenie o distribúcii očkovacej látky

K zaradeniu hlásenia o bezpečnosti do súvislosti bude poskytnutý prehľad o distribúcii očkovacej látky a bude poskytovať podrobnosti o počte dávok očkovacej látky distribuovaných:

- i) v členských štátoch EÚ počas obdobia hlásenia podľa čísla šarže,
- ii) v členských štátoch EÚ kumulatívne a
- iii) vo zvyšku sveta.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Počas pandémie bude žiadateľ zbierať údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti pandemickej očkovacej látky a predkladať tieto informácie na hodnotenie CHMP.	V závislosti od zavedenia očkovacej látky a po jej zavedení pri prvom objavení sa pandémie.
Počas pandémie žiadateľ vykoná prospektívnu kohortnú štúdiu tak, ako je to určené v pláne dohľadu nad liekmi.	V závislosti od zavedenia očkovacej látky a po jej zavedení pri prvom objavení sa pandémie.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**BALENIE OBSAHUJÚCE 1 BALENIE S 50 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI
SO SUSPENZIOU A 2 BALENIA PO 25 INJEKČNÝCH LIEKOVKÁCH S EMULZIOU**

1. NÁZOV LIEKU

Adjupanrix, suspenzia a emulzia na injekčnú emulziu.
Očkovacia látka proti pandemickej chrípke (H5N1) (štiepený virión, inaktivovaná, s adjuvantom)

2. LIEČIVO

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

Inaktivovaný, štiepený vírus chrípky obsahujúci antigén zodpovedajúci:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1), použitý variant (NIBRG-14) 3,75 mikrogramu*

Adjuvant AS03 obsahujúci skvalén, DL- α -tokoferol a polysorbát 80

* hemaglutinín

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Polysorbát 80
Oktoxinol 10
Tiomersal
Chlorid sodný (NaCl)
Hydrogénfosforečnan disodný (Na_2HPO_4)
Dihydrogénfosforečnan draselný (KH_2PO_4)
Chlorid draselný (KCl)
Chlorid horečnatý (MgCl_2)
Voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Suspenzia a emulzia na injekčnú emulziu

50 injekčných liekoviek: suspenzia (antigén)

50 injekčných liekoviek: emulzia (adjuvant)

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** po 0,5 ml očkovacej látky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútrosvalové použitie
Pred použitím pretrepte
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred podaním sa suspenzia a emulzia majú zmiešať

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými predpismi

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/578/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BALENIE S 50 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI SO SUSPENZIOU

1. NÁZOV LIEKU

Suspensia na injekčnú emulziu pre Adjupanrix

2. LIEČIVO

Inaktivovaný, štiepený vírus chrípky obsahujúci antigén* zodpovedajúci

3,75 mikrogramu hemaglutinínu/dávka

*Antigén: A/VietNam/1194/2004 (H5N1), použitý variant (NIBRG-14)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky:

Polysorbát 80

Oktoxinol 10

Tiomersal

Chlorid sodný

Hydrogénfosforečnan disodný

Dihydrogénfosforečnan draselný

Chlorid draselný

Chlorid horečnatý

Voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Suspensia antigénu na injekciu

50 injekčných liekoviek: suspensia

2,5 ml v injekčnej liekovke

Po zmiešaní s emulziou adjuvantu: **10 dávok** po 0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútrosvalové použitie

Pred použitím pretrepte

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred podaním sa má suspenzia zmiešať výhradne s emulziou adjuvantu

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GSK Biologicals, Rixensart - Belgium

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/578/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BALENIE S 25 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI S EMULZIOU

1. NÁZOV LIEKU

Emulzia na injekčnú emulziu pre Adjupanrix

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky:

Chlorid sodný

Hydrogénfosforečnan disodný

Dihydrogénfosforečnan draselný

Chlorid draselný

Voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Emulzia adjuvantu na injekciu

25 injekčných liekoviek: emulzia

2,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútro svalové použitie

Pred použitím pretrepte

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred podaním sa má emulzia zmiešať výhradne so suspenziou antigénu

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke
Neuchovávajúce v mrazničke
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgium

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/578/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA SO SUSPENZIOU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Suspenzia antigénu pre Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1), použitý variant (NIBRG-14)
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím zmiešajte s emulziou adjuvantu.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po zmiešaní: Použite do 24 hodín a uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Dátum a čas zmiešania:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2,5 ml
Po zmiešaní s emulziou adjuvantu: 10 dávok po 0,5 ml

6. INÉ

Uchovávanie (2 °C-8 °C), neuchovávajte v mrazničke, chráňte pred svetlom.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S EMULZIOU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Emulzia adjuvantu pre Adjupanrix
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím zmiešajte so suspenziou antigénu.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2,5 ml

6. INÉ

Uchovávanie (2 °C-8 °C), neuchovávajú v mrazničke, chráňte pred svetlom.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Adjupanrix, suspenzia a emulzia na injekčnú emulziu

Očkovacia látka proti pandemickej chrípke (H5N1) (štiepený virión, inaktivovaná, s adjuvantom)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete dostávať túto očkovaciu látku, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Táto očkovacia látka bola predpísaná iba vám. Nedávajte ju nikomu inému.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Adjupanrix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Adjupanrix
3. Ako sa Adjupanrix podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Adjupanrix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Adjupanrix a na čo sa používa

Čo je Adjupanrix a na čo sa používa

Adjupanrix je očkovacia látka určená na prevenciu chrípky v oficiálne vyhlásenej pandemickej situácii.

Pandemická chrípka je druh chrípky, ktorá sa vyskytuje v rôznych časových intervaloch trvajúcich menej ako 10 rokov alebo viac ako niekoľko desaťročí. Rýchlo sa rozširuje po celom svete. Príznaky pandemickej chrípky sú podobné príznakom obvyčajnej chrípky, ale môžu byť závažnejšie.

Ako Adjupanrix účinkuje

Po podaní očkovacej látky si prirodzený obranný systém tela (imunitný systém) jedinca vytvára vlastnú ochranu (protilátky) pred ochorením. Žiadna zo zložiek obsiahnutých v očkovacej látke nemôže spôsobiť chrípku.

Tak ako je tomu pri všetkých očkovacích látkach, Adjupanrix nemusí úplne ochrániť všetkých zaočkovaných jedincov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Adjupanrix

Adjupanrix sa nemá podať

- ak ste v minulosti mali náhlu, život ohrozujúcu alergickú reakciu na ktorúkoľvek zložku tejto očkovacej látky (uvedenú v časti 6) alebo na iné zložky, ktoré môžu byť v očkovacej látke prítomné vo veľmi malých množstvách, ako napríklad: na vajce a kuraciu bielkovinu, ovalbumín, formaldehyd, gentamicíniumsulfát (antibiotikum) alebo deoxycholát sodný.
 - Znaky alergickej reakcie môžu zahŕňať svrbivú kožnú vyrážku, namáhavé dýchanie a opuch tváre alebo jazyka.
 - V pandemickej situácii vám však môžu podať očkovaciu látku za predpokladu, že je v prípade alergickej reakcie okamžite dostupné vhodné lekárske ošetrovanie.

Ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka, nedajte sa očkovať očkovacou látkou Adjupanrix.

Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou pred očkovaním touto očkovacou látkou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Adjupanrix, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru

- ak ste mali inú alergickú reakciu ako náhlu, život ohrozujúcu alergickú reakciu na ktorúkoľvek zložku v očkovacej látke Adjupanrix (uvedenú v časti 6) alebo na tiomersal, na vajce a kuraciu bielkovinu, ovalbumín, formaldehyd, gentamicínusulfát (antibiotikum) alebo na deoxycholát sodný.
- ak máte závažnú infekciu s vysokou teplotou (nad 38 °C). Ak sa vás to týka, vaše očkovanie bude zvyčajne odložené dovtedy, kým sa nebudete cítiť lepšie. Slabá infekcia, ako napríklad nádcha, by nemala byť problémom, ale váš lekár vám povie, či napriek tomu by ste mohli byť očkovaný očkovacou látkou Adjupanrix.
- ak máte problémy s imunitným systémom, pretože odpoveď vášho organizmu na túto očkovaciu látku môže byť slabá.
- ak podstupujete krvné vyšetrenie, ktoré má odhaliť prítomnosť infekcie spôsobenej určitými vírusmi. V priebehu niekoľkých prvých týždňov po očkovaní očkovacou látkou Adjupanrix nemusia byť výsledky takéhoto vyšetrenia správne. Povedzte lekárovi, ktorý od vás vyžaduje takéto vyšetrenie, že ste nedávno dostali Adjupanrix.
- ak máte problémy s krvácaním alebo sa vám ľahko tvoria modriny.

Po vpíchnutí ihly, alebo dokonca aj pred jej vpíchnutím, môže dôjsť k omdlietiu. Povedzte preto svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak ste v minulosti pri očkovaní omdleli.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka (alebo nie ste si istý), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako dostanete Adjupanrix. Je to preto, že očkovanie nemusí byť odporúčané alebo bude potrebné odložiť.

Deti vo veku < 6 rokov

Ak vaše dieťa dostane očkovaciu látku, mali by ste si uvedomiť, že vedľajšie účinky môžu byť intenzívnejšie po druhej dávke, najmä horúčka nad 38 °C. Z toho dôvodu sa po každej dávke odporúča sledovanie teploty a opatrenia na zníženie teploty (ako napríklad podanie paracetamolu alebo iných liekov, ktoré znižujú horúčku).

Iné lieky a Adjupanrix

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, alebo ste nedávno dostali inú očkovaciu látku, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Obzvlášť oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak podstupujete akúkoľvek liečbu (ako napríklad liečbu kortikosteroidmi alebo chemoterapiu pri rakovine), ktorá ovplyvňuje imunitný systém. Adjupanrix môže byť stále podaný, ale vaša odpoveď naňho môže byť slabá.

Adjupanrix nie je určený na podanie s inými očkovacími látkami v rovnakom čase. Ak je to však potrebné, inú očkovaciu látku vám vpíchnú do druhého ramena. Akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytnú, môžu byť závažnejšie.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude podaná táto očkovacia látka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektoré vedľajšie účinky uvedené v časti 4. „Možné vedľajšie účinky“ môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Najlepšie je vedieť, ako vás Adjupanrix ovplyvňuje, predtým, než sa pokúsite o tieto činnosti.

Adjupanrix obsahuje tiomersal

Adjupanrix obsahuje tiomersal ako konzervačnú látku a je možné, že sa u vás vyskytne alergická reakcia. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte akékoľvek alergie, o ktorých viete.

Adjupanrix obsahuje sodík a draslík

Adjupanrix obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) a menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v jednej dávke. Je to v podstate zanedbateľné množstvo sodíka a draslíka.

3. Ako sa Adjupanrix podáva

Dospelí vo veku 18 rokov a starší

- Vek od 18 rokov: dostanete dve dávky očkovacej látky Adjupanrix (každú s objemom 0,5 ml). Druhá dávka sa má podať po uplynutí najmenej troch týždňov a najviac dvanástich mesiacov po podaní prvej dávky.
- Dospelí od 80 rokov: možno dostanete dve dvojnásobné injekcie očkovacej látky Adjupanrix. Prvé dve injekcie sa majú podať vo zvolenom termíne a ďalšie dve injekcie je najlepšie podať o 3 týždne neskôr.

Deti vo veku 6 mesiacov až < 36 mesiacov

Vaše dieťa dostane dve dávky (každú s objemom 0,125 ml, čo zodpovedá štvrtinovej dávke pre dospelých v jednej injekcii) Adjupanrixu. Druhá dávka bude podaná najlepšie po najmenej troch týždňoch po podaní prvej dávky.

Deti a dospievajúci vo veku 36 mesiacov až < 18 rokov

Vaše dieťa dostane dve dávky (každú s objemom 0,25 ml, čo zodpovedá polovičnej dávke pre dospelých v jednej injekcii) Adjupanrixu. Druhá dávka bude podaná najlepšie po najmenej troch týždňoch po podaní prvej dávky.

Adjupanrix vám podá váš lekár alebo zdravotná sestra.

- Adjupanrix vám podajú ako injekciu do svalu.
- Zvyčajne do hornej časti ramena.
- Dvojnásobné injekcie sa podajú osobitne, každá do iného ramena.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tejto očkovacej látky, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj táto očkovacia látka môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Nasledujúce vedľajšie účinky sa môžu objaviť pri podaní tejto očkovacej látky:

Alergické reakcie

Alergické reakcie, ktoré môžu spôsobiť, že vám nebezpečne klesne krvný tlak. Ak sa to nelieči, môže to viesť k šoku. Lekári vedia, že sa to môže stať, a v takýchto prípadoch majú k dispozícii pohotovostnú liečbu.

Iné vedľajšie účinky:

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u dospelých vo veku \geq 18 rokov

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy
- pocit únavy
- bolesť, začervenanie, opuch alebo tvrdá zdurenina v mieste vpichu injekcie
- horúčka
- bolesť svalov, bolesť kĺbov

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- pocit tepla, svrbenie alebo krvná podliatina v mieste vpichu
- zvýšené potenie, triaška, príznaky podobné chrípke
- opuchnuté žľazy na krku, v podpazuší alebo slabinách

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- mravčenie alebo necitlivosť v rukách alebo nohách
- ospalosť
- závraty
- hnačka, vracanie, bolesť brucha, nevoľnosť
- svrbenie, vyrážka
- celkový pocit choroby
- nespavosť

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u detí vo veku 6 až < 36 mesiacov

Veľmi časté: tieto sa môžu vyskytovať pri viac ako 1 z 10 dávok očkovacej látky

- žalúdočno-črevné príznaky (ako sú hnačka a vracanie)
- znížená chuť do jedla
- ospalosť
- bolesť v mieste vpichu
- horúčka
- podráždenosť/nervozita

Časté: tieto sa môžu vyskytovať pri menej ako 1 z 10 dávok očkovacej látky

- začervenanie a opuch v mieste vpichu

Menej časté: tieto sa môžu vyskytovať pri menej ako 1 zo 100 dávok očkovacej látky

- (tvrdá) zdurenina, chrasta, podliatina a ekzém v mieste vpichu
- opuch tváre
- vyrážka, vrátane červených škvŕn
- žihľavka

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u detí vo veku 3 až < 6 rokov

Veľmi časté: tieto sa môžu vyskytovať pri viac ako 1 z 10 dávok očkovacej látky

- znížená chuť do jedla
- ospalosť
- bolesť v mieste vpichu
- podráždenosť/nervozita

Časté: tieto sa môžu vyskytovať pri menej ako 1 z 10 dávok očkovacej látky

- žalúdočno-črevné príznaky (ako sú nevoľnosť, hnačka, vracanie a bolesť brucha)
- horúčka
- začervenanie a opuch v mieste vpichu

Menej časté: tieto sa môžu vyskytovať pri menej ako 1 zo 100 dávok očkovacej látky

- bolesť hlavy
- vyrážka
- bolesť svalov
- zimnica
- podliatina a svrbenie v mieste vpichu

Vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli u detí vo veku 6 až < 18 rokov

Veľmi časté: tieto sa môžu vyskytovať pri viac ako 1 z 10 dávok očkovacej látky

- bolesť hlavy
- bolesť svalov
- bolesť kĺbov
- bolesť v mieste vpichu
- únava

Časté: tieto sa môžu vyskytovať pri menej ako 1 z 10 dávok očkovacej látky

- žalúdočno-črevné príznaky (ako sú nevoľnosť, hnačka, vracanie a bolesť brucha)
- nadmerné potenie
- horúčka
- začervenanie a opuch v mieste vpichu
- zimnica

Menej časté: tieto sa môžu vyskytovať pri menej ako 1 zo 100 dávok očkovacej látky

- znížená chuť do jedla
- podráždenosť/nervozita
- ospalosť
- znížená citlivosť
- závraty
- mdloba
- triaška
- vyrážka
- kožný vred
- svalová stuhnutosť
- svrbenie v mieste vpichu
- bolesť v podpazuší

U detí vo veku 3 až 9 rokov boli pozorované aj nasledujúce vedľajšie účinky: podliatina, triaška a zvýšené potenie.

Vedľajšie účinky uvedené nižšie sa objavili pri podaní H1N1 očkovacích látok s adjuvantom AS03. Môžu sa tiež objaviť pri podaní očkovacej látky Adjuvanrix. Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, ihneď to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

- Alergické reakcie vedúce k nebezpečne nízkemu krvnému tlaku. Ak sa to nelieči, môže to viesť k šoku. Lekári vedia, že sa to môže stať, a v takýchto prípadoch majú pripravenú na použitie pohotovostnú liečbu
- Krče
- Generalizované kožné reakcie vrátane urtikárie (žihlavky)

Nižšie uvedené vedľajšie účinky sa vyskytli v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov po očkovaní očkovacími látkami, ktoré sa každý rok bežne podávajú na prevenciu (zabránenie vzniku) chrípky. Môžu sa tiež vyskytnúť pri podaní očkovacej látky Adjuvanrix. Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, ihneď to, prosím, oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- Ochorenie mozgu alebo nervov, ako napríklad zápal centrálného nervového systému (encefalomyelitída), zápal nervov (neuritída) alebo druh paralýzy známy ako Guillainov-Barrého syndróm.
- Zápal krvných ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožné vyrážky, zápal kĺbov alebo problémy s obličkami.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- Silná pichavá alebo pulzujúca bolesť pozdĺž jedného nervu alebo viacerých nervov.
- Nízky počet krvných doštičiek. To môže spôsobiť krvácanie alebo tvorbu krvných podliatin.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Adjuvanrix

Túto očkovaciu látku uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Pred zmiešaním očkovacej látky:

Nepoužívajte suspenziu a emulziu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C).

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajú v mrazničke.

Po zmiešaní očkovacej látky:

Po zmiešaní použite očkovaciu látku do 24 hodín a uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Adjupanrix obsahuje

- **Liečivo:**

Inaktivovaný, štiepený vírus chrípky obsahujúci antigén* zodpovedajúci:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) použitý variant (NIBRG-14) 3,75 mikrogramu** na 0,5 ml dávku

*pomnožený na vajciach

**vyjadrený v mikrogramoch hemaglutinínu

Táto očkovacia látka spĺňa odporúčania SZO a rozhodnutie EÚ pre pandémiu.

- **Adjuvant:**

Očkovacia látka obsahuje „adjuvant“ AS03. Tento adjuvant obsahuje skvalén (10,69 miligramu), DL- α -tokoferol (11,86 miligramu) a polysorbát 80 (4,86 miligramu). Adjuvanty sa používajú na zlepšenie reakcie organizmu na očkovaciu látku.

- **Ďalšie zložky:**

Ďalšie zložky sú: polysorbát 80, oktoxinol 10, tiomersal, chlorid sodný, hydrogénfosforečnan disodný, dihydrogénfosforečnan draselný, chlorid draselný, chlorid horečnatý, voda na injekcie

Ako vyzerá Adjupanrix a obsah balenia

Suspenzia je bezfarebná, mierne opaleskujúca tekutina.

Emulzia je belavá až žltkastá, homogénna mliečna tekutina.

Pred podaním očkovacej látky sa tieto dve zložky majú zmiešať. Zmiešaná očkovacia látka je belavá až žltkastá, homogénna, mliečna tekutá emulzia.

Jedno balenie očkovacej látky Adjupanrix sa skladá:

- z jedného balenia obsahujúceho 50 injekčných liekoviek s 2,5 ml suspenzie (antigén).
- z dvoch balení, z ktorých každé obsahuje 25 injekčných liekoviek s 2,5 ml emulzie (adjuvant).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tejto očkovacej látke, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel.: + 36 80088309

cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že z vedeckých dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov pracovníkov:

Adjupanrix 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 (počas minimálne 15 minút); 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) očkovaciu látku nezmiešavajte.
2. Očkovacia látka sa zmieša tak, že sa celý obsah injekčnej liekovky obsahujúcej adjuvant natiahne do 5 ml injekčnej striekačky a pridá do injekčnej liekovky obsahujúcej antigén. Odporúča sa použiť injekčnú striekačku s ihlou 23-G. Avšak v prípade, že táto veľkosť ihly nebude k dispozícii, môže byť použitá ihla 21-G. Injekčná liekovka obsahujúca adjuvant má byť uchovávaná v obrátenej polohe na uľahčenie natiahnutia celého obsahu.
3. Po pridaní adjuvantu k antigénu sa má zmes dôkladne pretrepať. Zmiešaná očkovacia látka má vzhľad belavej až žltkastej, homogénnej, mliečnej tekutej emulzie. V prípade iného vzhľadu sa očkovacia látka nemá podať.
4. Objem injekčnej liekovky s očkovacou látkou Adjupanrix je po zmiešaní najmenej 5 ml. Očkovacia látka sa má podať v súlade s odporúčaným dávkovaním (pozri časť 3 „Ako sa Adjupanrix podáva“).
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 očkovacia látka nemá podať.
6. Do injekčnej striekačky s vhodnou kalibráciou sa natiahne jedna dávka očkovacej látky o objeme 0,5 ml alebo 0,25 ml, alebo 0,125 ml a podá sa intramuskulárne. Odporúča sa použiť injekčnú striekačku s ihlou, ktorej rozmery nie sú väčšie ako 23-G.
7. Po zmiešaní použite očkovaciu látku v priebehu 24 hodín. Zmiešaná očkovacia látka môže byť uchovávaná buď v chladničke (2 °C - 8 °C), alebo pri izbovej teplote neprevyšujúcej 25 °C. Ak je zmiešaná očkovacia látka uchovávaná v chladničke, pred každým použitím sa má nechať vytemperovať na izbovú teplotu (počas minimálne 15 minút).

Očkovacia látka sa nesmie podať intravenózne.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.