

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pandemrix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H1N1)v z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po premešanju 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

inaktivirane delce virusa gripe, ki vsebujejo antigene*, ki ustrezajo:

sevu A/California/7/2009 (X-179A) podobnemu sevu A/California/7/2009 (H1N1)v
3,75 mikrogramov**

* namnožen v jajcih

** hemaglutinin

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

Adjuvans AS03, ki je sestavljen iz skvalena (10,69 miligramov), DL- α -tokoferola (11,86 miligramov) in polisorbata 80 (4,86 miligramov).

Po premešanju suspenzije in emulzije nastane večodmerno cepivo v viali. Za število odmerkov v viali glejte poglavje 6.5.

Pomožne snovi: Cepivo vsebuje 5 mikrogramov tiomersala.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
Suspenzija je brezbarvna, rahlo opalescentna tekočina.
Emulzija je belkasta homogena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v uradno razglašeni pandemski razmerah (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Cepivo proti pandemski gripi je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje upoštevajo dostopne podatke potekajočih kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so dobili en odmerek ali dva odmerka cepiva Pandemrix (H1N1), in kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so dobili dva odmerka različice cepiva Pandemrix, ki je vsebovalo HA (HA - hemaglutinin), pridobljen iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Za nekatere starostne skupine je o eni ali obeh različicah cepiva Pandemrix malo podatkov iz kliničnih študij (odrasli, stari od 60 do 79 let in otroci, stari od 10 do 17 let), zelo malo podatkov iz kliničnih študij (odrasli, stari 80 let ali več, otroci, stari od 6 mesecev do 9 let) ali jih sploh ni (otroci, mlajši od 6 mesecev), kot je podrobno opisano v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Odrasli, stari 18 let ali več:

En 0,5-ml odmerek na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po uporabi cepiva Pandemrix (H1N1) v kliničnih študijah kažejo, da morda lahko zadošča en sam odmerek.

Če je uporabljen drugi odmerek, mora biti med prvim in drugim odmerkom presledek vsaj treh tednov.

Otroci in mladostniki, stari od 10 do 17 let

Odmerjanje je lahko v skladu s priporočili za odrasle.

Otroci, stari od 6 mesecev do 9 let

En 0,25-ml odmerek na izbrani datum.

Preliminarni podatki o imunogenosti, pridobljeni pri majhnem številu otrok, starih od 6 do 35 mesecev, kažejo dodaten imunski odziv na drugi odmerek 0,25 ml, uporabljen po presledku treh tednov.

Pri uporabi drugega odmerka je treba upoštevati informacije v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Otroci, mlajši od 6 mesecev

Cepljenje v tej starostni skupini trenutno ni priporočeno.

Priporočljivo je, da osebe, ki dobijo prvi odmerek cepiva Pandemrix, cepljenje tudi zaključijo s cepivom Pandemrix (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Cepljenje je treba opraviti z intramuskularnim injiciranjem, po možnosti v deltoidno mišico ali anterolateralni del stegna (odvisno od mišične mase).

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktična reakcija v anamnezi (tj. življenjsko nevarna) na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledih (jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat ali natrijev deoksiholat). Če menite, da je cepljenje nujno, mora biti takoj na voljo oprema za oživljanje za nujne primere.

Za posebna opozorila in previdnostne ukrepe glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) za zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov, tiomersal ali ostanke (jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat ali natrijev deoksiholat).

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki bo v takšnem primeru nemudoma na voljo.

Če pandemske razmere dopuščajo, je treba cepljenje odložiti pri bolnikih, ki imajo hujše obolenje z zvišano telesno temperaturo ali akutno okužbo.

Cepiva Pandemrix se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo.

Podatkov o subkutani uporabi cepiva Pandemrix ni. Zato mora zdravnik oceniti koristi in možna tveganja uporabe cepiva pri osebah s trombocitopenijo ali kakršnokoli motnjo strjevanja krvi, ki bi bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist odtehta tveganje krvavitve.

Na voljo ni podatkov o cepljenju s cepivi z adjuvansom AS03, pred ali po cepljenju z drugimi vrstami cepiv proti gripi, ki so namenjena za prepandemsko ali pandemsko uporabo.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

Iz kliničnih študij cepiva Pandemrix (H1N1) ni podatkov o varnosti in imunogenosti pri otrocih, starih manj kot 6 mesecev. Podatkov iz kliničnih študij s cepivom Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 10 do 17 let, je malo. Zelo malo je podatkov iz kliničnih študij s cepivom Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 6 do 35 mesecev, malo pa je podatkov iz študije z različico cepiva Pandemrix, ki je vsebovala antigene H5N1, pri otrocih, starih od 3 do 9 let.

Zelo omejeni podatki pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev ($n = 51$), ki so dobili dva odmerka 0,25 ml (polovični odmerek za odrasle) v presledku 3 tednov med odmerkoma, kažejo večji delež reakcij na mestu injiciranja in splošnih simptomov (glejte poglavje 4.8). Še zlasti se lahko po drugem odmerku občutno poveča delež zvišane telesne temperature (aksilarna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Zato je mlajšim otrokom (npr. do približno 6. leta starosti) po vsakem cepljenju priporočljivo kontrolirati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za znižanje zvišane telesne temperature (npr. antipiretična zdravila, če se zdi klinično potrebno).

Malo je podatkov iz kliničnih študij s cepivom Pandemrix (H1N1) pri odraslih, starejših od 60 let, in zelo malo je podatkov o cepivu Pandemrix (H1N1) ali različici cepiva z antigeni H5N1 pri odraslih, starejših od 80 let.

Ni podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi potrjevali zamenljivost cepiva Pandemrix z drugimi pandemskimi cepivi proti H1N1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki, dobljeni pri sočasni uporabi cepiva Pandemrix H1N1 s cepivom proti sezonski gripi brez adjuvansa (Fluarix, cepivo z delci virionov) pri zdravih odraslih, starejših od 60 let, ne kažejo pomembnega vpliva na imunski odziv na cepivo Pandemrix H1N1. Imunski odziv na cepivo Fluarix je bil zadovoljiv.

Sočasne uporabe ni spremljal večji delež lokalnih ali sistemskih reakcij kot uporaba cepiva Pandemrix samega.

Podatki torej kažejo, da je mogoče cepivo Pandemrix uporabiti hkrati s cepivi proti sezonski gripi brez adjuvansa (vendar je cepivi treba injicirati v različni okončini).

Podatki o uporabi cepiva proti sezonski gripi (Fluarix, cepivo z delci virionov) brez adjuvansa tri tedne pred odmerkom cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih odraslih, starejših od 60 let, ne kažejo pomembnega vpliva na imunski odziv na cepivo Pandemrix H1N1. Podatki torej kažejo, da se cepivo Pandemrix lahko uporabi tri tedne po uporabi cepiva proti sezonski gripi brez adjuvansa.

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Pandemrix z drugimi cepivi ni.

Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba cepljenje opraviti na drugi okončini. Zavedati se je treba, da so neželeni učinki lahko izrazitejši.

Če bolnik prejema imunosupresivno zdravljenje, je imunski odziv lahko manjši.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testov na osnovi ELISA metode za odkrivanje protiteles proti virusu humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusu

hepatitisa C in še posebej proti HTLV-1. V takšnih primerih je bil rezultat na osnovi metode Western blot negativen. Prehodno lažno pozitivni rezultati so lahko posledica nastajanja protiteles IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Trenutno ni podatkov o uporabi cepiva Pandemrix med nosečnostjo. Podatki, pridobljeni pri nosečnicah, ki so bile cepljene z drugačnimi inaktiviranimi sezonskimi cepivi brez adjuvansa, ne nakazujejo na malformacije ali toksične učinke na plod ali novorojenca.

Študije na živalih, opravljene s cepivom Pandemrix, ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Cepivo Pandemrix se lahko uporabi med nosečnostjo, če se oceni, da je potrebno in ob upoštevanju uradnih priporočil.

Cepivo Pandemrix se lahko uporabi v obdobju dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8, "Neželeni učinki", lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

- Klinična preskušanja

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih skupinah pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

S kliničnimi študijami so ocenili pojavnost spodaj navedenih neželenih učinkov pri približno 5.000 preiskovancih, starih 18 let in več, ki so prejeli cepiva s sevom A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: limfadenopatija

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: parestezije, somnolenca, omotica

Bolezni prebavil

Občasni: prebavni simptomi (kot so driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: ekhimoza na mestu injiciranja, močnejše znojenje

Občasni: srbenje, izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: artralgiya, mialgiya

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: induracija, oteklina, bolečina in rdečina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, utrujenost

Pogosti: drgetanje, gripi podobna bolezen, reakcije na mestu injiciranja (kot so občutek toplote, srbenje)

Občasni: splošno slabo počutje

Iz kliničnih študij pri zdravih preiskovancih različnih starostnih skupin od 6 mesecev starosti dalje, ki so prejeli cepivo Pandemrix H1N1, so na voljo dodatni podatki o reaktogenosti. Na voljo so naslednji podatki:

Odrasli

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost prvega 0,5-ml odmerka cepiva Pandemrix H1N1 pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let ($n = 120$) in nad 60 let ($n = 120$), je bila pogostnost neželenih učinkov v obeh starostnih skupinah podobna; izjeme so bile pordelost (pogostejša pri osebah starejših od 60 let) ter mrazjenje in znojenje (pogostejša pri osebah, starih od 18 do 60 let).

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let, ki so dobili dva 0,5-ml odmerka (21 dni narazen) cepiva Pandemrix H1N1, so bili deleži večine splošnih simptomov, ki so bili spodbujeno poročani (npr. utrujenost, glavobol, artralgiya, drgetanje, znojenje in zvišana telesna temperatura), po drugem odmerku večji kot po prvem odmerku.

Otroci, stari od 10 do 17 let

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost pri otrocih, starih od 10 do 17 let, ki so dobili dva 0,5-ml odmerka (21 dni narazen) cepiva Pandemrix (H1N1), po drugem odmerku niso opazili povečanja reaktogenosti v primerjavi s prvim odmerkom. Pogostnost poročanja o prebavnih simptomih in drgetanju je bila večja v primerjavi s študijami s cepivom s H5N1.

Otroci, stari od 3 do 9 let

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost pri otrocih, starih od 3 do 5 in od 6 do 9 let, ki so dobili en polovični odmerek (tj. 0,25 ml) cepiva Pandemrix (H1N1), je bila pogostnost naslednjih neželenih učinkov, kot je prikazano v preglednici:

Neželeni učinki	3 do 5 let	6 do 9 let
Bolečina	60,0%	63,1%
Pordelost	26,7%	23,1%
Oteklost	21,7%	23,1%
Drgetanje	13,3%	10,8%
Znojenje	10,0%	6,2%
Zvišana telesna temperature >38°C	10,0%	4,6%
Zvišana telesna temperatura >39°C	1,7%	0,0%
Driska	5,0%	NP
Zaspanost	23,3%	NP
Razdražljivost	20,0%	NP
Izguba apetita	20,0%	NP
Artralgiya	NP	15,4%
Mialgiya	NP	16,9%

Utrujenost	NP	27,7%
Prebavni	NP	13,8%
Glavobol	NP	21,5%

NP= ni podatka

Trenutno ni podatkov o reaktogenosti po drugi uporabi polovičnega odmerka (tj. 0,25 ml) za odrasle cepiva Pandemrix (H1N1) pri otrocih, starih od 3 do 9 let. Toda v drugi klinični študiji, ki je ocenjevala reaktogenost pri otrocih, starih od 3 do 9 let po dveh odmerkih (tj. 0,5 ml) za odrasle (21 dni narazen) cepiva Pandemrix (H1N1), so po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom opazili več reakcij na mestu injiciranja in splošnih simptomov.

Otroci, stari od 6 do 35 mesecev

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev, ki so dobili dva polovična odmerka (tj. 0,25 ml) za odrasle (21 dni narazen) cepiva Pandemrix (H1N1), so opazili več reakcij na mestu injiciranja in splošnih simptomov po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom, zlasti deleža zvišane aksilarne temperature ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Pogostnost naslednjih neželenih učinkov na odmerek je prikazana v preglednici:

Neželeni učinki	Po 1. odmerku	Po 2. odmerku
Bolečina	31,4%	41,2%
Pordelost	19,6%	29,4%
Oteklost	15,7%	23,5%
Zvišana aksilarna telesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	5,9%	43,1%
Zvišana aksilarna telesna temperatura ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0%	3,9%
Zaspanost	7,8%	35,3%
Razdražljivost	21,6%	37,3%
Izguba apetita	9,8%	39,2%

- Spremljanje cepiva po pridobitvi dovoljenja za promet

Pandemrix H1N1v

Poleg neželenih učinkov, opisanih v kliničnih preskušanjih, so bili po pridobitvi dovoljenja za promet s cepivom Pandemrix H1N1v opisani tudi naslednji neželeni učinki:

Bolezni imunskega sistema
anafilaksa, alergijske reakcije

Bolezni živčevja
febrilne konvulzije

Bolezni kože in podkožja
angioedem, generalizirane kožne reakcije, urtikarija

Interpandemska trivalentna cepiva

Med spremljanjem interpandemskih trivalentnih cepiv po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Redki:
Nevralgija, prehodna trombocitopenija.

Zelo redki:

Vaskulitis s prehodno prizadetostjo ledvic.

Nevrološke motnje, kot so encefalomielitis, nevritis in Guillain-Barréjev sindrom.

Cepivo kot konzervans vsebuje tiomersal (organska živosrebrova spojina), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". Evropska agencija za zdravila (EMA) bo redno ponovno pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

Modelna cepiva vsebujejo antigene virusa influence, ki se razlikujejo od antigenov virusa influence, ki trenutno kroži med prebivalstvom. Te antigene se lahko obravnava kot "nove" antigene in simulirajo razmere, kjer ciljna populacija za cepljenje še ni bila v stiku z antigenom. Podatki, pridobljeni z modelnim cepivom, podpirajo strategijo cepljenja, ki bo verjetno uporabljena za pandemsko cepivo: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni z modelnimi cepivi, so relevantni za pandemsko cepiva.

Iz kliničnih študij, v katerih so uporabili različico cepiva Pandemrix z vsebnostjo HA pridobljenega iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) na dan 0 in na dan 21 so na voljo:

- Podatki o varnosti in imunogenosti pri zdravih odraslih, vključno s starejšimi.
- Malo podatkov o varnosti in imunogenosti pri zdravih otrocih, starih od 3 do 9 let, ki so prejeli 0,5 ml ali 0,25 ml (tj. polovični odmerek za odrasle).
- Podatki o imunogenosti pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let, ki so prejeli dva 0,5-ml odmerka v presledku 3 tednov ali 6 mesecev med odmerkoma.
- Malo podatkov o navzkrižni imunogenosti proti sevu A/Indonesija/5/2005 pri zdravih odraslih, vključno s starejšimi in pri zdravih otrocih, starih od 3 do 9 let.
- Malo podatkov o imunogenosti pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let, ki so dobili en odmerek cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/Indonesija/05/2005, ki so ga dobili po enem ali dveh odmerkih cepiva Pandemrix z vsebnostjo HA pridobljenega iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Za dodatne podatke o študijah s H5N1, prosimo glejte podatke o cepivu Pandemrix cepivo proti gripi (H5N1) (z delci virionov, inaktivirano, z adjuvansom).

Imunski odziv na cepivo Pandemrix (H1N1)

Iz kliničnih študij s cepivom Pandemrix (H1N1) je trenutno na voljo:

- Malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega odmerka cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih odraslih, starih od 18 do 79 let.
- Malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih po uporabi dveh odmerkov cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let.

- Zelo malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega odmerka cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih odraslih, starih več kot 80 let.
- Malo podatkov o imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega 0,25-ml odmerka ali 0,5-ml odmerka cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 10 do 17 let.
- Malo podatkov o varnosti, dobljenih po uporabi 0,25-ml ali dveh 0,5-ml odmerkov cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 10 do 17 let. Zelo malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po enkratni uporabi polovičnega odmerka za odrasle (tj. 0,25 ml) cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 3 do 9 let.
- Zelo malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega polovičnega odmerka (tj. 0,25 ml) za odrasle cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 6 do 35 mesecev.

Odrasli, stari od 18 do 60 let

V dveh kliničnih študijah (D-Pan H1N1-007 in D-Pan H1N1-008), s katerima so pri zdravih preiskovancih, starih od 18 do 60 let, ocenili imunogenost cepiva z adjuvansom AS03 in vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnega seva, so bili odzivi protiteles na anti-HA naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dni po 1. odmerku		21. dni po 2. odmerku		21 dni po 1. odmerku	
	Skupno vključeni preiskovanci n=60 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=37 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=59 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=37 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=120 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=76 [95% IZ]
Delež serološke zaščite 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]
Delež serokonverzije 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 serokonverzije ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Starejši (>60 let)

S klinično študijo D-Pan H1N1-008 so ocenili imunogenost cepiva z adjuvansom AS03 in vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnega seva pri zdravih preiskovancih (n = 120), starih več kot 60 let (razdeljenih v skupine od 61 do 70, 71 do 80 in > 80 let). Odzivi anti-HA protiteles so bili 21 dni po prvem odmerku naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu		
	61-70 let	71-80 let	>80 let

	Skupno vključeni preiskovanci n=75 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=43 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=40 [95% CI]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=23 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=5 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=3 [95% IZ]
Delež serološke zaščite 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]
Delež serokonverzije 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 serokonverzije ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Otroci, stari od 10 do 17 let

Z dvema kliničnima študijama so ocenili imunogenost polovičnega odmerka (0,25 ml) in polnega odmerka (0,5 ml) cepiva za odrasle z adjuvansom AS03 in vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnega seva pri zdravih otrocih, starih od 10 do 17 let. Odzivi anti-HA protiteles so bili 21 dni po prvem odmerku naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu			
	Polovični odmerek		Polni odmerek	
	Skupno vključeni preiskovanci n=58 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=38 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=97 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=61 [95% IZ]
Delež serološke zaščite ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Delež serokonverzije ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Faktor serokonverzije ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Otroci, stari od 3 do 9 let

V klinični študiji, v kateri so otroci, stari od 3 do 9 let dobili polovični odmerek (0,25 ml) cepiva z adjuvansom AS03 in vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnega seva, so bili odzivi anti-HA protiteles 21 dni po prvem odmerku naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu			
	3-5 let		6-9 let	
	Skupno vključeni preiskovanci n=30 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=27 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=30 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=29 [95% IZ]
Delež serološke zaščite ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Delež serokonverzije ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Faktor serokonverzije ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Otroci, stari od 6 do 35 mesecev

V klinični študiji pri zdravih otrocih, starih od 6 do 35 mesecev (razdeljenih v skupine od 6 do 11, 12 do 23 in 24 do 35 mesecev) so bili odzivi anti-HA protiteles 21 dni po prvem in drugem polovičnem odmerku za odrasle (tj. 0,25 ml) naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu						
	6-11 mesecev			12-23 mesecev ⁴		24-35 mesecev ⁴	
	Po 1. odmerku	Po 2. odmerku	Po 1. odmerku	Po 1. odmerku	Po 2. odmerku	Po 1. odmerku	Po 2. odmerku
	Skupno vključeni preiskovanci [95% IZ]		Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci [95% IZ]		Skupno vključeni preiskovanci [95% IZ]	
	n=17	n=17	n=14	n=17	n=16	n=16	n=17
Delež serološke zaščite 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]
Delež serokonverzije 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 serokonverzije ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

⁴ Vsi preiskovanci so bili pred cepljenjem seronegativni.

Klinični pomen titra inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$ pri otrocih ni znan.

Analiza podskupine 36 otrok, starih od 6 do 35 mesecev, je pokazala, da je imelo 21 dni po prvem odmerku 80,6 % otrok 4-kratno povečanje nevtralizirajočih protiteles v serumu (66,7 % od 12 otrok, starih od 6 do 11 mesecev, 91,7 % od 12 otrok, starih od 12 do 23 mesecev, in 83,3 % od 12 otrok, starih od 24 do 35 mesecev).

Podatki iz predkliničnih študij:

Sposobnost za indukcijo zaščite proti homolognim in heterolognim cepilnim sevom so ocenili predklinično s provokacijskim modelom pri belem dihurju.

V vsakem poskusu so štiri skupine s šestimi živalmi intramuskularno cepili s cepivom, ki je imelo kot adjuvans AS03 in je vsebovalo HA, pridobljen iz H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). V homolognem provokacijskem poskusu so raziskovali odmerke 15, 5, 1,7 ali 0,6 mikrograma HA, v heterolognem provokacijskem poskusu pa odmerke 15, 7,5, 3,8 ali 1,75 mikrograma HA. Kontrolne skupine so vključevale dihurje, ki so prejeli samo adjuvans, cepivo brez adjuvansa (15 mikrogramov HA) ali fiziološko raztopino fosfatnega pufra. Dihurje so cepili na 0. in 21. dan, nato pa so 49. dan intratrahealno prejeli letalen odmerek bodisi H5N1/A/Vietnam/1194/04 bodisi heterolognega H5N1/A/Indonesia/5/05. Od živali, ki so prejele cepivo z adjuvansom, jih je bilo proti smrtni homologni provokaciji zaščitanih 87 %, proti heterologni pa 96 %. Pri cepljenih živalih se je v primerjavi s kontrolnimi zmanjšalo tudi izločanje virusa iz zgornjih dihal, kar kaže na manjše tveganje za prenos virusa. V kontrolnih skupinah so vse živali – tako tiste, ki niso dobile adjuvansa, kot tiste, ki so ga – poginile ali so jih morali žrtvovati, ker so bile tik pred poginom, od tri do štiri dni po začetku provokacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, pridobljeni z modelnim cepivom z uporabo seva H5N1, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne tolerance, plodnosti pri samicah, embrio-fetalne in postnatalne toksičnosti (do konca obdobja laktacije) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s suspenzijo:

polisorbat 80

oktoksinol 10

tiomersal

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)

kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)

kalijev klorid (KCl)

magnezijev klorid (MgCl_2)

voda za injekcije

Viala z emulzijo:

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)

kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)
kalijev klorid (KCl)
voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po mešanju morate cepivo uporabiti v 24 urah. Dokazano je bilo, da je cepivo, pripravljeno za uporabo, pri temperaturi 25°C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje:

- eno pakiranje s 50 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml suspenzije z zamaškom iz butilne gume.
- dve pakiranjii s 25 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml emulzije z zamaškom iz butilne gume.

Količina po premešanju 1 viale suspenzije (2,5 ml) in 1 viale emulzije (2,5 ml) ustreza 10 odmerkom cepiva (5 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Cepivo Pandemrix je na voljo v dveh vsebnikih:

Suspenzija: večodmerna viala z antigenom

Emulzija: večodmerna viala z adjuvansom

Pred uporabo morate obe komponenti zmešati skupaj.

Navodila za mešanje in injiciranje cepiva:

1. Preden obe komponenti zmešate skupaj, morate emulzijo (adjuvans) in suspenzijo (antigen) pustiti, da dosežeta sobno temperaturo. Vsako posamezno vialo je potrebno pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
2. Cepivo zmešate tako, da z injekcijsko brizgo izvlečete celotno vsebino viale adjuvansa in jo dodate v vialo z antigenom.
3. Potem, ko adjuvans dodate antigenu, morate mešanico dobro pretresti. Pripravljeno cepivo je belkasta emulzija. Če opazite kakšno drugo spremembo, morate cepivo zavreči.
4. Po mešanju je količina cepiva Pandemrix v viali vsaj 5 ml. Cepivo je treba uporabiti v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 4.2)
5. Vialo morate pred vsako aplikacijo cepiva pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
6. Vsak odmerek cepiva z 0,5 ml (polni odmerek) ali z 0,25 ml (polovični odmerek) izvlecite v injekcijsko brizgo in injicirajte intramuskularno.

7. Cepivo uporabite v 24 urah po premešanju. Pripravljeno cepivo lahko shranjujete v hladilniku (2°C - 8°C) ali na sobni temperaturi, ki ne presega 25 °C. Če pripravljeno cepivo shranjujete v hladilniku, morate poskrbeti, da doseže sobno temperaturo preden izvlčete posamezni odmerek.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/452/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20/05/2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.