

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

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

Osoby, ktoré v minulosti neboli očkované Prepandrixom

Dospelí vo veku od 18 rokov:

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

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

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).

Osoby, ktoré v minulosti boli očkované jednou alebo dvoma dávkami Prepandrixu obsahujúceho HA pochádzajúci z odlišnej genetickej skupiny („clade“) rovnakého vírusového podtypu chrípky ako vírus pandemickej chrípky

Dospelí vo veku od 18 rokov: jedna dávka o objeme 0,5 ml sa podá vo zvolenom termíne.

Pediatrická populácia

Dostupné údaje o bezpečnosti a imunogenite pri podávaní očkovacej dávky Adjuvanrix a pri podávaní polovičnej dávky rovnakej očkovacej látky (t. j. 1,875 µg HA a polovičné množstvo adjuvantu AS03) v 0. a 21. deň u detí vo veku 3 až 9 rokov sú obmedzené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Ďalšie informácie, pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1.

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

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 reziduá (na vajce a kuraciu bielkovinu, ovalbumín, formaldehyd, gentamicíniumsulfát a deoxycholát sodný).

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

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

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 trombocytopéniou alebo s akoukoľvek formou krvácanosti, ktoré by mohli byť kontraindikáciou pre intramuskulárne podanie, pokiaľ možný prínos preváži riziko krvácania.

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 (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.

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 nezaočkovanými 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. V súčasnosti nie sú žiadne dôkazy preukazujúce, že Adjupanrix sa môže spájať s rizikom narkolepsie.

Pediatrická populácia

Klinické údaje u detí mladších ako 6 rokov, ktoré dostali dve dávky očkovacej látky podávanej v rámci pripravenosti na pandémie alebo obsahujúcej zoonotický vírus chrípky (H5N1), naznačujú zvýšený výskyt horúčky (axilárna $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 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).

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 Adjupanrix 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 Adjunanrix 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 Adjunanrix možno zvážiť počas tehotenstva, ak sa to považuje za nevyhnutné, a vezmú sa do úvahy oficiálne odporúčania.

Dojčenie

Adjunanrix 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 obsahujúce najmenej 3,75 mikrogramu HA/AS03.

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 pandémiu (viac informácií o očkovacích látkach podávaných v rámci pripravenosti na pandémiu, pozri časť 5.1).

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: lymfadenopatia

Psychické poruchy

Menej časté: insomnie

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Menej časté: parestézia, somnolencia, závraty

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: ekchymóza v mieste vpichu, zvýšené potenie

Menej časté: pruritus, vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté: artralgia, myalgia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

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

Menej časté: malátnosť

Pediatrická populácia

Klinická štúdia (D-H5N1-009) hodnotila reaktogenitu u detí vo veku 3 až 5 rokov a 6 až 9 rokov, ktoré dostali buď dve dávky pre dospelého (t. j. 0,5 ml), alebo dve polovičné dávky pre dospelého (t. j. 0,25 ml) (s odstupom 21 dní) očkovacej látky Adjupanrix.

Rozdielnosť frekvencie lokálnych a celkových sledovaných nežiaducich reakcií medzi polovičnými dávkami pre dospelého a celými dávkami pre dospelého sa pozorovala po každej dávke. Podanie druhej polovičnej dávky pre dospelého alebo druhej dávky pre dospelého nezvýšilo reaktogenitu, s výnimkou výskytu celkových príznakov, ktorý bol vyšší po druhej dávke, najmä výskyt horúčky u detí vo veku < 6 rokov. Frekvencia nežiaducich reakcií na dávku bola nasledujúca:

| Nežiaduce reakcie | 3-5 rokov | | 6-9 rokov | |
|-------------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | Polovičná dávka | Celá dávka | Polovičná dávka | Celá dávka |
| Indurácia | 9,9 % | 18,6 % | 12,0% | 12,2 % |
| Bolesť | 48,5 % | 62,9 % | 68,0% | 73,5 % |
| Začervenanie | 10,9 % | 19,6 % | 13,0% | 6,1 % |
| Opuch | 11,9 % | 24,7 % | 14,0% | 20,4 % |
| Horúčka (>38 °C) | 4,0 % | 11,3 % | 2,0% | 17,3 % |
| Horúčka (>39 °C) | | | | |
| - Frekvencia na dávku | 2,0 % | 5,2 % | 0 % | 7,1 % |
| - Frekvencia na jedinca | 3,9 % | 10,2 % | 0 % | 14,3 % |
| Ospanlivosť | 7,9 % | 13,4 % | NA | NA |
| Podráždenosť | 7,9 % | 18,6 % | NA | NA |
| Nechutenstvo | 6,9 % | 16,5 % | NA | NA |
| Triaška | 1,0 % | 12,4 % | 4,0 % | 14,3 % |

NA=nie je k dispozícii

V iných klinických skúšaní, kde deti vo veku 6 mesiacov až 17 rokov dostali očkovaciu látku obsahujúcu zoonotický vírus chrípky (H5N1 A/Indonesia/05/2005 vyrobenú v Drážďanoch, Nemecko), sa pozorovalo zvýšenie frekvencie niektorých vedľajších účinkov (vrátane bolesti v mieste vpichu injekcie, začervenania a horúčky) po druhej dávke u detí mladších ako 6 rokov.

- 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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskada/>.

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 pandémie.

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.

Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

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 $\geq 1:40$

Staršie osoby (> 60 rokov)

V ďalšej klinickej štúdií (D-Pan-H5N1-010) sa 297 jedincov 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 štúdiu 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 titre 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 % |
| ≥1:80 ³ | 82,4 % | 90,7 % | 91,8 % | 100 % |

¹ Geometrický priemer titrov (Geometric Mean Titre; GMT)

² 4-násobné zvýšenie titra sérum neutralizujúcich protilátok

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

Pediatrická populácia

Deti vo veku 3 až 9 rokov

V klinickej štúdií (D-Pan-H5N1-009) dostávali deti vo veku 3 až 5 rokov a 6 až 9 rokov buď dve celé dávky (0,5 ml), alebo dve polovičné dávky (0,25 ml) 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 boli odpovede anti-HA protilátok nasledujúce:

| anti-HA protilátky | Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------|
| | 3 až 5 rokov | | 6 až 9 rokov | |
| | Polovičná dávka N = 49 | Celá dávka N = 44 | Polovičná dávka N = 43 | Celá dávka N=43 |
| Miera séroprotektie ¹ | 95,9 % | 100 % | 100 % | 100 % |
| Miera sérokonverzie ² | 95,9 % | 100 % | 100 % | 100 % |
| Faktor sérokonverzie ³ | 78,5 | 191,3 | 108,1 | 176,7 |

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

²miera sérokonverzie: podiel jedincov, ktorí boli pred očkovaním séronegatívni a po očkovaní mali titer ochranných protilátok ≥ 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.

Klinická významnosť titra hemaglutináciu-inhibujúcich (HI) protilátok ≥1:40 u detí je neznáma.

V štúdiu D-Pan-H5N1-009 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 | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | 3-5 rokov | | | | | |
| | 6 mesiacov po očkovaní | | 12 mesiacov po očkovaní | | 24 mesiacov po očkovaní | |
| | Polovičná dávka (N=50) | Celá dávka (N=29) | Polovičná dávka (N=47) | Celá dávka (N=27) | Polovičná dávka (N=27) | Celá dávka (N=26) |
| Miera séroprotektie ¹ | 56,0 % | 82,8 % | 38,3 % | 48,1 % | 38,3 % | 73,1 % |

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

| anti-HA protilátky | Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | 6-9 rokov | | | | | |
| | 6 mesiacov po očkovaní | | 12 mesiacov po očkovaní | | 24 mesiacov po očkovaní | |
| | Polovičná dávka (N=44) | Celá dávka (N=41) | Polovičná dávka (N=37) | Celá dávka (N=35) | Polovičná dávka (N=37) | Celá dávka (N=34) |
| Miera séroprotektie ¹ | 63,6 % | 78,0 % | 24,3 % | 62,9 % | 24,3 % | 67,6 % |

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

Na 42. deň a po 6, 12 a 24 mesiacoch boli odpovede neutralizujúcich protilátok nasledujúce:

| Sérum neutralizujúce protilátky | Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 3 až 5 rokov | | | | |
| | 21 dní po 2. dávke | | 6 mesiacov po očkovaní | 12 mesiacov po očkovaní | 24 mesiacov po očkovaní |
| | Polovičná dávka N = 47 | Celá dávka N = 42 | Polovičná dávka N=49 | Polovičná dávka N=47 | Polovičná dávka N=47 |
| GMT ¹ | 1 044,4 | 4 578,3 | 781,2 | 238,9 | 302,5 |
| Miera sérokonverzie ² | 95,6 % | 97,4 % | 87,2 % | 82,2 % | 80,0 % |
| $\geq 1:80^3$ | 100 % | 100 % | 100 % | 93,6 % | 95,7 % |

¹ Geometrický priemer titrov (Geometric Mean Titre; GMT)

² 4- násobne zvýšený titer sérum neutralizujúcich protilátok

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

| Sérum neutralizujúce protilátky | Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Vietnam/1194/2004 | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 6-9 rokov | | | | |
| | 21 dní po 2. dávke | | 6 mesiacov po očkovaní | 12 mesiacov po očkovaní | 24 mesiacov po očkovaní |
| | Polovičná dávka N=42 | Celá dávka N=42 | Polovičná dávka N=40 | Polovičná dávka N=36 | Polovičná dávka N=38 |
| GMT ¹ | 1 155,1 | 3 032,5 | 756,1 | 179,4 | 234,5 |
| Miera sérokonverzie ² | 100 % | 100 % | 95,0 % | 67,6 % | 63,9 % |
| $\geq 1:80^3$ | 100 % | 100 % | 100 % | 86,1 % | 97,4 % |

¹ Geometrický priemer titrov (Geometric Mean Titre; GMT)

² 4- násobne zvýšený titer sérum neutralizujúcich protilátok

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

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s očkovacou látkou Adjuvanrix v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie infikovanej chrípkou spôsobenou chrípkovým kmeňom obsiahnutým v očkovacej látke alebo príbuzným kmeňom obsiahnutým v očkovacej látke (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

V klinickej štúdií (Q-Pan-H5N1-001), v ktorej sa dve dávky očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg 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 µg 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 µg HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Dospelí vo veku 18-60 rokov

Tvorba anti-HA protilátok proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 po podaní očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 µg 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 μ g 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.

Staršie osoby (> 60 rokov)

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 μ g 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 24mesiacoch 12,2 %. Percento jedincov dosahujúcich titer neutralizujúcich protilátok > 1/80 bolo po 12 mesiacoch 54,9 % a po 24 mesiacoch 44,9 %.

Pediatrická populácia

Deti vo veku 3 až 9 rokov

U jedincov vo veku 3 až 5 rokov a 6 až 9 rokov, ktorí dostali buď dve celé, alebo dve polovičné dávky očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) boli odpovede anti-HA protilátok proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 na 42. deň nasledujúce:

| anti-HA protilátky | Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | 3 až 5 rokov | | 6 až 9 rokov | |
| | Polovičná dávka N=49 | Celá dávka N=44 | Polovičná dávka N=43 | Celá dávka N=43 |
| Miera séroprotektie ¹ | 71,4 % | 95,5 % | 74,4 % | 79,1 % |
| Miera sérokonverzie ² | 71,4 % | 95,5 % | 74,4 % | 79,1 % |
| Faktor sérokonverzie ³ | 10,7 | 33,6 | 12,2 | 18,5 |

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.

V štúdiu D-Pan-H5N1-009 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/Indonesia/5/2005 | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | 3 až 5 rokov | | | | | |
| | 6 mesiacov | | 12 mesiacov | | 24 mesiacov | |
| | Polovičná dávka N=49 | Celá dávka N=27 | Polovičná dávka N=47 | Celá dávka N=27 | Polovičná dávka N=47 | Celá dávka N=26 |
| Miera séroprotektie ¹ | 6,1 % | 70,4 % | 36,2 % | 44,4 % | 10,6 % | 53,8 % |

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

| anti-HA protilátky | Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | 6 až 9 rokov | | | | | |
| | 6 mesiacov | | 12 mesiacov | | 24 mesiacov | |
| | Polovičná dávka N=42 | Celá dávka N=34 | Polovičná dávka N=36 | Celá dávka N=35 | Polovičná dávka N=37 | Celá dávka N=34 |
| Miera séroprotektie ¹ | 4,8 % | 64,7 % | 19,4 % | 42,9 % | 10,8 % | 29,4 % |

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

Navyše, v skupine detí, ktoré dostali polovičnú dávku očkovacej látky, zostal veľký pomer jedincov s titrom neutralizujúcich protilátok nad 1:80 až 12 mesiacov po prvej dávke. Odpovede neutralizujúcich protilátok boli nasledujúce:

| Sérum neutralizujúce protilátky | Imunitná odpoveď proti kmeňu A/Indonesia/5/2005 | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | 3 až 5 rokov | | | | 6 až 9 rokov | | | |
| | 42. deň N=46 | 6. mesiac N=48 | 12. mesiac N=47 | 24. mesiac N=47 | 42. deň N=42 | 6. mesiac N=40 | 12. mesiac N=35 | 24. mesiac N=38 |
| GMT ¹ | 331,4 | 242,1 | 177,7 | 188,5 | 412,1 | 208,4 | 128,1 | 146,0 |
| Miera séropozitivity ² | 95,6 % | 93,0 % | 97,9 % | 97,9 % | 97,2 % | 97,3 % | 94,4 % | 97,4 % |
| $\geq 1:80$ ³ | 75,6 % | 72,1 % | 85,1 % | 80,9 % | 88,9 % | 70,3 % | 86,1 % | 81,6 % |

¹ Geometrický priemer titrov (Geometric Mean Titre; GMT)

² % jedincov s titrami $\geq 1:28$

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

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

Po dvoch dávkach očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μ g 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 štúdiu 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 štúdiu 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 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Indonesia/05/2005 podaná po jednej alebo dvoch dávkach očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μ g HA pochádzajúceho z kmeňa A/Vietnam/1194/2004

V klinickej štúdiu (D-Pan-H5N1-012) sa jedincom vo veku 18 - 60 rokov podala dávka očkovacej látky s adjuvantom AS03 obsahujúcej 3,75 μ g 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 μ g 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 štúdií (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 štúdií (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.

Informácie z predklinických štúdií:

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

V každom experimente boli štyri skupiny po šiestich fretkách imunizované intramuskulárne očkovacou látkou s adjuvantom AS03, ktorá obsahovala HA pochádzajúci z kmeňa H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Dávky 15; 5; 1,7 alebo 0,6 mikrogramu HA boli skúšané v provokačnom experimente s homológym kmeňom vírusu a dávky 15; 7,5; 3,8 alebo 1,75 mikrogramu HA boli skúšané v provokačnom experimente s heterológym 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 (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

Chlorid horečnatý (MgCl_2)

Voda na injekcie

Injekčná liekovka s emulziou:

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan disodný (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

Voda na injekcie

Adjuvanty, pozri časť 2.

6.2 Inkompatibility

Nevykonal 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

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte 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) sa má očkovacia látka zlikvidovať.
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 má očkovacia látka zlikvidovať.
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 má očkovacia látka zlikvidovať.
6. Do 1 ml injekčnej striekačky sa natiahne jedna dávka očkovacej látky o objeme 0,5 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: 18. júla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

31/07/2019

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