

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adjupanrix suspenze a emulze pro injekční emulzi.
Pandemická vakcína proti chřipce (H5N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po smísení obsahuje 1 dávka (0,5 ml):

Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen* ekvivalentní:

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

* připraveno ve vejcích

** haemaglutininu

Tato vakcína splňuje doporučení SZO a rozhodnutí EU pro pandemii.

Adjuvans AS03 obsahující skvalen (10,69 miligramu), DL- α -tokoferol (11,86 miligramu) a polysorbát 80 (4,86 miligramu).

Smísením injekční lahvičky se suspenzí a lahvičky s emulzí vznikne multidávkové balení. Množství dávek v lahvičce naleznete v bodu 6.5.

Pomocné látky se známým účinkem:

Vakcína obsahuje 5 mikrogramů thiomersalu (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze a emulze pro injekční emulzi.

Suspenze je bezbarvá slabě opalescentní tekutina.

Emulze je bělavá až slabě žlutá homogenní mléčná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky během oficiálně vyhlášené pandemické situace. Adjupanrix se má používat v souladu s oficiálními směrnici.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci, kteří nebyli dříve očkováni vakcínou Prepandrix

Dospělí ve věku 18 let a starší:

jedna dávka o objemu 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka vakcíny o objemu 0,5 ml se má podat v intervalu nejméně tří týdnů až dvanácti měsíců po první dávce pro maximální účinnost.

Na základě velmi omezených údajů mohou dospělí starší 80 let potřebovat k dosažení imunitní odpovědi podání dvojité dávky vakcíny Adjuvanrix ve zvolený den a poté v intervalu nejméně tři týdnů (viz bod 5.1).

Jedinci, kteří byli dříve očkovaní jednou nebo dvěma dávkami vakcíny Prepandrix obsahující HA antigen odvozený z jiného kmene stejného subtypu chřipkového viru jako je virus pandemické chřipky:

Dospělí od 18 let věku: jedna dávka o objemu 0,5 ml ve zvolený den.

Pediatrická populace

U dětí ve věku 3 až 9 let jsou údaje o bezpečnosti a imunogenitě vakcíny Adjuvanrix a vakcíny s obsahem poloviční dávky (tj. 1,875 µg HA a polovičního množství adjuvans AS03) očkované v den 0 a v den 21 omezené.

V současnosti dostupná data jsou uvedena v bodech 4.4, 4.8 a 5.1, nelze však udělat žádné doporučení ohledně dávkování.

Další informace viz bod 4.4, 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Očkování se má provádět formou intramuskulární injekce.

V případě podání dvojité dávky má být každá injekce aplikována do opačných končetin, přednostně do deltového svalu nebo do anterolaterální strany stehna (v závislosti na svalové hmotě).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Anafylaktická (tj. život ohrožující) reakce v anamnéze na kteroukoli látku nebo na stopové zbytky látek obsažených ve vakcíně (vaječná a kuřecí bílkovina, ovalbumin, formaldehyd, gentamicin-sulfát a deoxycholát sodný). Pokud je pro případ okamžité potřeby k dispozici zařízení pro resuscitaci, může být během pandemie vhodné podání této vakcíny. Viz bod 4.4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je zapotřebí při aplikaci vakcíny osobám se známou hypersenzitivitou (jinou než je anafylaktická reakce) na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na thiomersal a na residua (na vaječnou a kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd, gentamicin-sulfát a deoxycholát sodný).

Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci této vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, vždy okamžitě dostupná odpovídající lékařská péče a dohled.

Pokud to pandemická situace dovoluje, mělo by být očkování osob trpících závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí odloženo.

Adjuvanrix nelze za žádných okolností aplikovat intravaskulárně. Pro subkutánní podání vakcíny Adjuvanrix nejsou žádné dostupné údaje. Proto je třeba, aby zdravotničtí pracovníci zvážili přínos a možná rizika podání vakcíny osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, které mohou být kontraindikací intramuskulárního podání, pokud možný přínos očkování nepřeváží riziko krvácení.

Údaje o podání vakcín obsahujících adjuvans AS03 před podáním nebo po podání jiných typů vakcín proti chřipce určených k prepandemické nebo pandemické vakcinaci nejsou k dispozici.

U pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být protilátková odpověď nedostatečná.

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkováných osob (viz bod 5.1).

Jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou se může objevit v průběhu, nebo i před očkovaním synkopa (mdloba). Synkopa může být během zotavování doprovázena různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Je důležité předem zajistit, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu.

Epidemiologické studie týkající se další vakcíny obsahující AS03 adjuvans (Pandemrix H1N1, rovněž vyráběné ve stejné továrně jako vakcína Adjuvanrix) ukázaly v několika evropských zemích zvýšené riziko výskytu narkolepsie s nebo bez kataplexie u očkováných ve srovnání s neočkovanými jedinci. U dětí/dospívajících (ve věku do 20 let) tyto studie ukázaly výskyt dalších 1,4 až 8 případů nad běžnou incidencí na 100 000 očkováných jedinců. Dostupná epidemiologická data u dospělých ve věku nad 20 let ukázala přibližně 1 další případ na 100 000 očkováných jedinců. Tato data naznačují, že toto dodatkové navýšení rizika má tendenci ke snížení se zvyšujícím se věkem očkovaného. V současné době nejsou žádné doklady indikující, že by vakcína Ajupanrix mohla být spojena s rizikem narkolepsie.

Pediatrická populace

Klinická data u dětí mladších 6 let, které obdržely dvě dávky jiné pandemické chřipkové vakcíny (H5N1 vyrobené v Drážďanech, Německo), ukazují, že po podání druhé dávky se zvyšuje četnost výskytu horečky ($\geq 38^\circ\text{C}$ měřeno v axile). Proto se u malých dětí (např. přibližně do 6 let věku) doporučuje po očkovaní sledovat teplotu a provést opatření ke snížení horečky (jako je podání antipyretik dle klinické potřeby).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou k dispozici údaje o současném podání vakcíny Adjuvanrix s jinými vakcínami. Pokud by měla být vakcína podána současně s jinou vakcínou, pak je nutno vakcíny aplikovat do různých končetin. Je třeba pamatovat na to, že nežádoucí účinky mohou být výraznější.

Pokud se pacient podrobuje imunosupresivní terapii, může být imunologická odpověď snížena.

Po očkovaní proti chřipce se mohou vyskytnout falešně pozitivní výsledky sérologických testů používajících metodu ELISA na stanovení protilátek proti viru lidské imunodeficiency-1 (HIV-1), viru hepatitidy C a zejména proti HTLV-1. V těchto případech je metoda Western Blot negativní. Tyto přechodně falešně pozitivní výsledky mohou být způsobeny tvorbou protilátek IgM v rámci odpovědi na očkovaní.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V současné době nejsou žádné údaje o podávání vakcíny Adjuvanrix těhotným ženám.

Vakcína obsahující AS03 a HA odvozený z H1N1v byla podávána ženám ve všech trimestrech těhotenství. Informace o výsledcích více než 200 000 žen očkovaných během těhotenství jsou v současné době omezené. Nejsou známky zvýšeného rizika nežádoucích následků u více než 100 těhotných žen sledovaných v prospektivní klinické studii.

Studie na zvířatech s vakcínou Adjuvanrix nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje získané od těhotných žen, které byly očkovány různými inaktivovanými sezónními vakcínami bez adjuvans, nesvědčí pro malformace nebo fetální či neonatální toxicitu.

Použití vakcíny Adjuvanrix během těhotenství by mělo být zváženo a pokud je očkování nezbytné, je nutné, aby bylo v souladu s oficiálními doporučeními.

Kojení

Adjuvanrix může být aplikován v období kojení.

Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé z účinků uvedených v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie hodnotily výskyt níže uvedených nežádoucích účinků přibližně u 5 000 subjektů ve věku 18 let a starších očkovanych vakcínou s obsahem nejméně 3,75 mikrogramu HA/AS03.

Seznam nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle četnosti výskytu následovně:

Četnost je následující:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích provedených s modelovou vakcínou jsou uvedeny níže (více informací o modelových vakcínách viz bod 5.1).

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: lymfadenopatie.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: nespavost.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy.

Méně časté: parestézie, somnolence, závrať.

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: gastrointestinální symptomy (jako je průjem, zvracení, bolest břicha, nevolnost).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: ekchymóza v místě vpichu, zvýšené pocení.

Méně časté: svědění, vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: artralgie, myalgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: indurace, otok, bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, horečka, únava.

Časté: svalový třes, onemocnění podobné chřipce, reakce v místě vpichu (jako je pocit tepla, svědění).

Méně časté: nevolnost.

Pediatrická populace

V klinické studii (D-H5N1-009) byla u dětí ve věku 3 až 5 let a 6 až 9 let hodnocena reaktogenita po podání buď dvou dávek pro dospělé (tj. 0,5 ml) nebo dvou polovičních dávek pro dospělé (tj. 0,25 ml) (v intervalu 21 dní) vakcíny Adjuvanrix.

Rozdíl v četnosti místních a celkových sledovaných nežádoucích účinků u očkovaných polovičními dávkami pro dospělé a u očkovaných dávkami pro dospělé byl pozorován po každé dávce. Po podání druhé poloviční dávky pro dospělé nebo dávky pro dospělé se ale reaktogenita nezvyšovala s výjimkou četnosti výskytu celkových příznaků, které byly vyšší po druhé dávce, zvláště výskyt horečky u dětí <6 let. Četnost pozorovaných nežádoucích účinků je uvedena v následující tabulce:

Nežádoucí účinky	3 - 5 let		6 - 9 let	
	Poloviční dávka	Plná dávka	Poloviční dávka	Plná dávka
Indurace	9,9 %	18,6 %	12,0 %	12,2 %
Bolest	48,5 %	62,9 %	68,0 %	73,5 %
Zarudnutí	10,9 %	19,6 %	13,0 %	6,1 %
Otok	11,9 %	24,7 %	14,0 %	20,4 %
Horečka (> 38°C)	4,0 %	11,3 %	2,0 %	17,3 %
Horečka (> 39°C) - četnost na dávku	2,0 %	5,2 %	0 %	7,1 %
- četnost na subjekt	3,9 %	10,2 %	0 %	14,3 %
Ospalost	7,9 %	13,4 %	NA	NA
Podrážděnost	7,9 %	18,6 %	NA	NA
Nechutenství	6,9 %	16,5 %	NA	NA
Svalový třes	1,0 %	12,4 %	4,0 %	14,3 %

NA = nejsou dostupná

V jiných klinických studiích, kdy děti ve věku 6 měsíců až 17 let obdržely jinou pandemickou chřipkovou vakcínu (H5N1 A/Indonesia/05/2005 vyrobenou v Drážďanech, Německo) se zvýšila četnost některých nežádoucích účinků (včetně bolesti v místě vpichu, zarudnutí a horečky), které byly pozorovány po druhé dávce u dětí mladších 6 let.

- Postmarketingové sledování

Nejsou k dispozici žádná data z postmarketingového sledování aplikace Adjuvanrix.

Vakcína s adjuvans AS03 a obsahem 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/California/7/2009 (H1N1)

V průběhu postmarketingového sledování po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/California/7/2009 (H1N1) byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce.

Poruchy nervového systému

Febrilní křeče.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Angioedém, generalizované kožní reakce, kopřivka.

Interpandemické trivalentní vakcíny

Navíc, při postmarketingovém sledování interpandemických trivalentních vakcín byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Vzácné:

Neuralgie, přechodná trombocytopenie.

Velmi vzácné:

Vaskulitida s přechodným postižením ledvin.

Neurologické poruchy, jako je encefalomyelitida, neuritida a syndrom Guillain-Barré.

Tento léčivý přípravek obsahuje jako konzervační prostředek thiomersal (organická sloučenina s obsahem rtuti), který může vyvolat reakce přecitlivělosti (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti chřipce, ATC kód J07BB02.

Farmakodynamické účinky

V této části jsou uvedeny klinické zkušenosti získané po podání modelových vakcín.

Modelové vakcíny obsahují chřipkové antigeny odlišné od současně cirkulujících virů chřipky. Tyto antigeny mohou být považovány za “nové” antigeny a simulují situaci, ve kterých je cílová populace k očkování imunologicky naivní. Údaje získané s modelovou vakcínou podpoří vakcinační strategii, která bude pravděpodobně použita u pandemické vakcíny: údaje o klinické imunogenicitě, bezpečnosti a reaktogenicitě získané s modelovými vakcínami jsou relevantní pro pandemické vakcíny.

Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Dospělí ve věku 18 - 60 let

V klinických studiích, které hodnotily imunogenitu vakcíny obsahující adjuvans AS03 a 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004, byla u subjektů ve věku 18 - 60 let tvorba protilátek proti hemaglutininu (anti-HA) následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004	
		Schéma 0, 21 dní (D-Pan-H5N1-002)

	21 dní po první dávce N = 925	21 dní po druhé dávce N = 924	21 dní po první dávce N = 55	7 dní po druhé dávce N = 47	21 dní po druhé dávce N = 8
Míra séroprotektce ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Míra sérokonverze ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Faktor sérokonverze ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) \geq 1:40;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr \geq 1:40, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Po dvou dávkách podaných v intervalu 21 dní nebo 6 měsíců mělo 96,0 % subjektů čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru a 98 - 100 % mělo titr alespoň 1:80.

U subjektů v D-Pan-H5N1-002 studii byla sledována přetrvávající imunitní odpověď. Míra séroprotektce 6, 12 a 24 měsíců po očkování byla následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004			
	6 měsíců po první dávce N = 256	12 měsíců po první dávce N = 559	24 měsíců po první dávce N = 411	36 měsíců po první dávce N = 387
Míra séroprotektce ¹	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s hemaglutinačně inhibičním titrem (HI) \geq 1:40;

Starší jedinci (> 60 let)

V další studii (D-Pan-H5N1-010) obdrželo 297 subjektů starších 60 let (rozdělených do skupin od 61 do 70 let, od 71 do 80 let a starší 80 let) buď jednu dávku nebo dvojitou dávku vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) v den 0 a v den 21. Ke dni 42 byla anti-HA protilátková odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 až 70 let		71 až 80 let		> 80 let	
	Jedna dávka N = 91	Dvě dávky N = 92	Jedna dávka N = 48	Dvě dávky N = 43	Jedna dávka N = 13	Dvě dávky N = 10
Míra séroprotektce ¹	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Míra sérokonverze ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Faktor sérokonverze ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) \geq 1:40;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr \geq 1:40, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Ačkoli byla adekvátní imunitní odpověď ke dni 42 dosažena po podání dvou jednotlivých dávek vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), vyšší odpověď byla pozorována po podání dvou dvojitých dávek vakcíny.

Velmi omezené údaje séronegativních subjektů starších 80 let (N = 5) ukazují, že po podání dvou jednotlivých dávek vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) nedosáhl žádný subjekt míry séroprotektce. Nicméně po podání dvou dvojitých dávek vakcíny byla míra séroprotektce ke dni 42 75 %.

U subjektů v D-Pan-H5N1-010 studii byla sledována přetrvávající imunitní odpověď. Míra séroprotektce 6, 12 a 24 měsíců po očkování byla následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004					
	6 měsíců po očkování		12 měsíců po očkování		24 měsíců po očkování	
	Jedna dávka (N = 140)	Dvě dávky (N = 131)	Jedna dávka (N = 86)	Dvě dávky (N = 81)	Jedna dávka (N = 86)	Dvě dávky (N = 81)
Míra séroprotektce ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s hemaglutinačně inhibičním titrem (HI) ≥ 1:40

Navíc u 44,8 % subjektů a u 56,1 % subjektů podle příslušné dávkovací skupiny (dvě jednotlivé nebo dvě dvojitě dávky) došlo ode dne 0 ke dni 42 ke 4-násobnému zvýšení titru neutralizačních protilátek v séru a ke dni 42 byl u 96,6 %, respektive 100 %, subjektů titr alespoň 1:80.

Dvanáct a dvacet čtyři měsíce po očkování byly titry virus neutralizační protilátková odpověď následující:

Sérové virus neutralizační protilátky	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004			
	12 měsíců po očkování		24 měsíců po očkování	
	Jedna dávka N = 51	Dvě dávky N = 54	Jedna dávka N = 49	Dvě dávky N = 54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Míra séro-pozitivity ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
≥ 1:80 ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹geometrický střední titr

²čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru

³procento subjektů, které měly titry virus neutralizačních protilátek v séru alespoň 1:80

Pediatrická populace

Děti ve věku 3 až 9 let

V klinické studii (D-Pan-H5N1-009) byly děti ve věku 3 až 5 let a 6 až 9 let očkovány dvěma buď plnými (0,5 ml) nebo polovičními dávkami (0,25 ml) AS03 adjuvované vakcíny obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) v den 0 a 21. V den 42 byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004			
	3 až 5 let		6 až 9 let	
	Poloviční dávka N = 49	Plná dávka N = 44	Poloviční dávka N = 43	Plná dávka N = 43
Míra	95,9 %	100 %	100 %	100 %

séroprotektce ¹				
Míra sérokonverze ²	95,9 %	100 %	100 %	100 %
Faktor sérokonverze ³	78,5	191,3	108,1	176,7

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s hemaglutinačně inhibičním titrem (HI) \geq 1:40;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegovní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr \geq 1:40, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Klinický význam titrů hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) \geq 1:40 u dětí není znám.

U subjektů v D-Pan-H5N1-009 studii byla sledována přetrvávající imunitní odpověď. Míra séroprotektce 6, 12 a 24 měsíců po očkování byla následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004 3 - 5 let					
	6 měsíců po očkování		12 měsíců po očkování		24 měsíců po očkování	
	Poloviční dávka (N = 50)	Plná dávka (N = 29)	Poloviční dávka (N = 47)	Plná dávka (N = 27)	Poloviční dávka (N = 27)	Plná dávka (N = 26)
Míra séroprotektce ¹	56,0 %	82,8 %	38,3 %	48,1 %	38,3 %	73,1 %

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s hemaglutinačně inhibičním titrem (HI) \geq 1:40;

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004 6 - 9 let					
	6 měsíců po očkování		12 měsíců po očkování		24 měsíců po očkování	
	Poloviční dávka (N = 44)	Plná dávka (N = 41)	Poloviční dávka (N = 37)	Plná dávka (N = 35)	Poloviční dávka (N = 37)	Plná dávka (N = 34)
Míra séroprotektce ¹	63,6 %	78,0 %	24,3 %	62,9 %	24,3 %	67,6 %

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s hemaglutinačně inhibičním titrem (HI) \geq 1:40;

Virus neutralizační protilátková odpověď v den 42 a po 6, 12 a 24 měsících byla následující:

Sérové virus neutralizační protilátky	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004 3 až 5 let					
	21. den po druhé dávce		6 měsíců po očkování	12 měsíců po očkování	24 měsíců po očkování	
	Poloviční dávka N = 47	Plná dávka N = 42	Poloviční dávka N = 49	Poloviční dávka N = 47	Poloviční dávka N = 47	
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5	
Míra sérokonverze ²	95,6 %	97,4 %	87,2 %	82,2 %	80,0 %	
\geq 1:80 ³	100 %	100 %	100 %	93,6 %	95,7 %	

¹geometrický střední titr

²čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru

³procento subjektů, které měly titry virus neutralizačních protilátek v séru alespoň 1:80

Sérové virus neutralizační protilátky	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004					
---------------------------------------	--	--	--	--	--	--

	6 až 9 let				
	21. den po druhé dávce		6 měsíců po očkování	12 měsíců po očkování	24 měsíců po očkování
	Poloviční dávka N = 42	Plná dávka N = 42	Poloviční dávka N = 40	Poloviční dávka N = 36	Poloviční dávka N = 38
GMT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Míra sérokonverze ²	100 %	100 %	95,0 %	67,6 %	63,9 %
≥ 1:80 ³	100 %	100 %	100 %	86,1 %	97,4 %

¹geometrický střední titr

²čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru

³procento subjektů, které měly titry virus neutralizačních protilátek v séru alespoň 1:80

Evropská léková agentura rozhodla o odložení závazku týkajícího se předložení výsledků studií s vakcínou Adjuvanrix u jedné nebo více podskupin dětské populace s infekcí kmenem viru chřipky obsaženým ve vakcíně nebo souvisejícím kmenem. (viz bod 4.2 informace pro použití u dětí).

Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

V klinické studii (Q-Pan-H5N1-001), ve které byly 140 subjektům ve věku 18 - 60 let podány v den 0 a den 21 dvě dávky vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1), byly odpovědi anti-HA protilátek následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/05/2005		
	Den 21 N = 140	Den 42 N = 140	Den 180 N = 138
Míra séroprotektce ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Míra sérokonverze ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Faktor sérokonverze ³	4,7	95,3	5,2

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) ≥ 1:40;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr ≥ 1:40, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Čtyřnásobné zvýšení sérových titrů virus neutralizačních protilátek bylo pozorováno u 79,2 % subjektů ke dni 21 po podání první dávky, u 95,8 % subjektů ke dni 21 po podání druhé dávky a u 87,5 % subjektů po 6 měsících po podání druhé dávky.

V druhé studii byly 49 subjektům ve věku 18 - 60 let podány v den 0 a den 21 dvě dávky vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1). Ke dni 42 byla, pokud jde o anti-HA protilátky, míra sérokonverze 98 %, séroprotektce byla u všech subjektů a faktor sérokonverze byl 88,6. Navíc, všechny subjekty měly titry virus neutralizačních protilátek alespoň 1:80.

Zkřížená imunitní odpověď vyvolaná podáním vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Dospělí ve věku 18 - 60 let

Anti-HA protilátkové odpovědi na kmen A/Indonesia/5/2005 po podání vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 byly následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005
--------------------	---

	Schéma 0, 21 dní (D-Pan-H5N1-002)	Schéma 0, 6 měsíců (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dní po druhé dávce N=924	7 dní po druhé dávce N=47	21 dní po druhé dávce N=48
Míra séroprotektce* ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Míra sérokonverze ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Faktor sérokonverze ³	4,9	12,9	18,5

*anti-HA \geq 1:40;

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) \geq 1:40;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séro negativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr \geq 1:40, nebo které byly před vakcinací séro pozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Bez ohledu na dávkovací schéma mělo čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru proti kmeni A/Indonesia/5/2005 po podání dvou dávek více jak 90 % očkovaných. Po podání dvou dávek v intervalu 6 měsíců měly všechny subjekty titr alespoň 1:80.

U subjektů v D-Pan-H5N1-002 studii bylo pozorováno přetrvávání anti-HA protilátek na kmen A/Indonesia/5/2005. Míra séroprotektce byla po 6 měsících 2,2 %; po 12 měsících 4,7 %; po 24 měsících 2,4 % a po 36 měsících 7,8 %.

V jiné studii (D-Pan-H5N1-007) byla u 50 subjektů ve věku 18 - 60 let 21 dní po podání druhé dávky vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 míra séroprotektce anti-HA protilátek 20 % na kmen A/Indonesia/5/2005, 35 % na kmen A/Anhui/01/2005 a 60 % na kmen A/Turkey/Turkey/1/2005.

Starší jedinci (> 60 let)

U 297 subjektů starších 60 let mělo 42 dní po podání druhé dávky AS03 adjuvované vakcíny obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 míru séroprotektce anti-HA protilátek 23 % a míru sérokonverze na kmen A/Indonesia/5/2005 23 % a sérokonverzní faktor byl 2,7. Titru virus neutralizačních protilátek alespoň 1:40 nebo alespoň 1:80 dosáhlo 87 %, respektive 67 % z 87 testovaných subjektů.

U subjektů v D-Pan-H5N1-010 studii, které obdržely jednu dávku, bylo sledováno přetrvávání anti-HA protilátek proti kmenu A/Indonesia/5/2005. Míra séroprotektce byla po 12 měsících 16,3 % a po 24 měsících 4,7 %. Míra sérokonverze virus neutralizačních protilátek na kmen A/Indonesia/5/2005 byla po 12 měsících 15,7 % a po 24 měsících 12,2 %. Procento subjektů dosahujících titru virus neutralizačních protilátek $>$ 1/80 bylo po 12 měsících 54,9 % a po 24 měsících 44,9 %.

Pediatrická populace

Děti ve věku 3 až 9 let

U subjektů ve věku 3 až 5 let a 6 až 9 let očkovaných dvěma buď plnými nebo polovičními dávkami AS03 adjuvované vakcíny obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) byla v den 42 protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005			
	3 až 5 let		6 až 9 let	
	Poloviční dávka N = 49	Plná dávka N = 44	Poloviční dávka N = 43	Plná dávka N = 43

Míra séroprotektce ¹	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Míra sérokonverze ²	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Faktor sérokonverze ³	10,7	33,6	12,2	18,5

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru);

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

U subjektů v D-Pan-H5N1-009 studii byla sledována přetrvávající imunitní odpověď. Míra séroprotektce 6, 12 a 24 měsíců po očkování byla následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005					
	3 až 5 let					
	6 měsíců		12 měsíců		24 měsíců	
	Poloviční dávka N = 49	Plná dávka N = 27	Poloviční dávka N = 47	Plná dávka N = 27	Poloviční dávka N = 47	Plná dávka N = 26
Míra séroprotektce ¹	6,1 %	70,4 %	36,2 %	44,4 %	10,6 %	53,8 %

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s hemaglutinačně inhibičním titrem (HI) $\geq 1:40$

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005					
	6 až 9 let					
	6 měsíců		12 měsíců		24 měsíců	
	Poloviční dávka N = 42	Plná dávka N = 34	Poloviční dávka N = 36	Plná dávka N = 35	Poloviční dávka N = 37	Plná dávka N = 34
Míra séroprotektce ¹	4,8 %	64,7 %	19,4 %	42,9 %	10,8 %	29,4 %

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s hemaglutinačně inhibičním titrem (HI) $\geq 1:40$

Ve skupině dětí očkovaných poloviční dávkou vakcíny navíc zůstal vysoký poměr subjektů s titrem virus neutralizačních protilátek nad 1:80 až do 24 měsíců po první dávce.

Virus neutralizační protilátková odpověď byla následující:

Virus neutralizační protilátka v séru	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005							
	3 až 5 let				6 až 9 let			
	Den 42 N = 46	6 měsíců N = 48	12 měsíců N = 47	24 měsíců N = 47	Den 42 N = 42	6 měsíců N = 40	12 měsíců N = 35	24 měsíců N = 38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Míra séroprotektce 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 %

¹geometrický střední titr

²procento subjektů s titry $> 1:28$

³procento subjektů s titry virus neutralizačních protilátek v séru alespoň 1:80

Zkřížená imunitní odpověď získaná po podání vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/5/2005 (H5N1)

Po podání 2 dávek vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 v den 0 a den 21 140 subjektům ve věku 18-60 let byly odpovědi anti-HA protilátek na kmen A/Vietnam/1194/2004 následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004	
	Den 21 N = 140	Den 42 N = 140
Míra séroprotektce ¹	15 %	59,3 %
Míra sérokonverze ²	12,1 %	56,4 %
Faktor sérokonverze ³	1,7	6,1

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) \geq 1:40;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr \geq 1:40, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Ke dni 180 byla míra séroprotektce 13 %.

Čtyřnásobné zvýšení sérových titrů virus neutralizačních protilátek proti kmeni A/Vietnam/1194/2004 mělo 49 % subjektů 21 dní po podání první dávky, 67,3 % subjektů 21 dní po podání druhé dávky a 44,9 % subjektů 6 měsíců po podání druhé dávky.

Alternativní schéma

Prodloužený dávkovací interval byl zkoumán ve studii D-H5N1-012, ve které obdržela skupina jedinců ve věku 18 – 60 let dvě dávky vakcíny Adjuvanrix v intervalu 6 nebo 12 měsíců. Dvacet jedna dní po podání druhé dávky byla u jedinců, kteří obdrželi vakcínu po 6 měsících, míra séroprotektce 89,6 % a míra odpovědi na vakcínu 95,7 % proti A/Vietnam/1194/2004. Dvacet jedna dní po podání druhé dávky byla u jedinců, kteří obdrželi vakcínu po 12 měsících, míra séroprotektce 92,0 % a míra odpovědi na vakcínu 100,0 %.

V této studii byla rovněž sledována zkřížená imunitní odpověď proti A/Indonesia/5/2005. Dvacet jedna dní po druhé dávce byla u jedinců, kteří obdrželi vakcínu po 6 měsících, míra séroprotektce 83,3 % a míra odpovědi na vakcínu 100,0 %. Dvacet jedna dní po druhé dávce byla u jedinců, kteří obdrželi vakcínu, po 12 měsících míra séroprotektce 84,0 % a míra odpovědi na vakcínu 100,0 %.

Podání jedné dávky vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 podávané po jedné nebo dvou dávkách vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004

V klinické studii (D-Pan-H5N1-012), byly subjekty ve věku 18 – 60 let očkovány jednou dávkou vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného buď z kmene A/Vietnam/1194/2004 nebo z kmene A/Indonesia/05/2005 6 měsíců poté, co byly očkovány jednou nebo dvěma základními dávkami vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 v den 0, respektive v den 0 a 21. Odpovědi anti-HA protilátek byly následující:

Protilátka anti-HA	Proti kmeni A/Vietnam 21 dní po přeočkování s kmenem A/Vietnam N = 46		Proti kmeni A/Indonesia 21 dní po přeočkování s kmenem A/Indonesia N = 49	
	Po jedné základní dávce	Po dvou základních	Po jedné základní dávce	Po dvou základních

		dávkách		dávkách
Míra séroprotektce ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Míra sérokonverze posilovací dávky ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Faktor sérokonverze posilovací dávky ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) \geq 1:40;

²míra sérokonverze posilovací dávky: podíl subjektů, které byly před přeočkováním buď séronegativní a po přeočkování měly protektivní postvakcinační titr \geq 1:40, nebo které byly před přeočkováním séropozitivní a po přeočkování měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze posilovací dávky: poměr geometrického středního titru (GMT) před přeočkováním a GMT po přeočkování.

Bez ohledu na to, zda byla před 6 měsíci podána jedna nebo dvě dávky základního očkování, byly míra séroprotektce proti A/Indonesia po dávce vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 $>$ 80 % a míra séroprotektce proti kmeni A/Vietnam po dávce vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 $>$ 90 %. Všechny subjekty dosáhly títů virus neutralizačních protilátek alespoň 1:80 proti každému z těchto dvou kmenů bez ohledu na typ HA ve vakcíně, resp. vakcínách a bez ohledu na počet předchozích dávek.

V další klinické studii (D-Pan-H5N1-015) obdrželo 39 subjektů ve věku 18 – 60 let posilovací dávku vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 14 měsíců poté, co jim byly podány dvě dávky vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 v den 0 a den 21. Míra séroprotektce na kmen A/Indonesia byl v den 21 po přeočkování 92 % a v den 180 69,2 %.

V další klinické studii (D-Pan-H5N1-038) obdrželo 387 subjektů ve věku 18 – 60 let posilovací dávku vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 36 měsíců poté, co jim byly podány dvě dávky vakcíny odvozené z kmene A/Vietnam/1194/2004. Po 21 dnech po přeočkování byla míra séroprotektce 100 %, míra sérokonverze posilovací dávky 99,7 % a faktor sérokonverze posilovací dávky proti kmeni A/Indonesia/5/2005 byl 123,8 %.

Informace z neklinických studií:

Schopnost vakcíny vyvolat ochranu proti homologním a heterologním kmenům byla hodnocena v neklinických studiích za použití modelových testů na fretkách.

V každém experimentu byla čtyřem skupinám po 6 fretkách intramuskulárně podána vakcína s adjuvans AS03 obsahující HA odvozený z kmene H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Dávky 15, 5, 1,7 nebo 0,6 mikrogramu HA byly testovány v experimentu s homologním kmenem a dávky 15, 7,5, 3,8 nebo 1,75 mikrogramu HA byly testovány v experimentu s heterologním kmenem. Kontrolní skupiny zahrnovaly fretky, kterým bylo podáno samotné adjuvans, vakcína bez adjuvans (15 mikrogramů HA) nebo fosforečnanem pufrovaný fyziologický roztok. Fretky byly očkovány v den 0 a 21 a poté byly v den 49 intratracheální cestou provokovány smrtelnou dávkou kmene H5N1/A/Vietnam/1194/04 nebo heterologního kmene H5N1/A/Indonesia/5/05. Z fretok, které dostaly adjuvovanou vakcínu, bylo chráněno 87 % respektive 96 % před smrtelnou dávkou homologního a heterologního kmene. U očkovaných zvířat bylo také oproti kontrole redukováno vylučování virů do horních cest dýchacích, což naznačuje snížení rizika virového přenosu. Všechna zvířata, ať už z kontrolní skupiny, která dostala vakcínu bez adjuvans nebo z kontrolní skupiny s adjuvans, uhynula nebo musela být pro celkově špatný stav tři až čtyři dny po začátku provokace utracena.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „Výjimečných Okolností“.

To znamená, že z odborných příčin nebylo možné získat úplné údaje o tomto přípravku.

Evropská léková agentura bude každoročně hodnotit nově dostupné informace a tento Souhrn údajů o přípravku (SmPC) bude v případě potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání, lokální snášenlivosti, samičí fertility, embryofetální a postnatální toxicity (až do konce období laktace) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lahvička se suspenzí:

Polysorbát 80

Oktoxinol 10

Thiomersal

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan sodný (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

Chlorid hořečnatý (MgCl_2)

Voda na injekci

Lahvička s emulzí:

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan sodný (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

Po smísení se vakcína musí použít během 24 hodin. Chemická a fyzikální stabilita vakcíny po smísení byla při 25 °C prokázána po dobu 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Nesmí zmrznout.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahující:

- jedno balení s 50 injekčními lahvičkami (sklo typu I) se 2,5 ml suspenze se zátkou (butylpryž).
- dvě balení s 25 injekčními lahvičkami (sklo typu I) se 2,5 ml suspenze se zátkou (butylpryž).

Objem vzniklý smísením 1 injekční lahvičky se suspenzí (2,5 ml) a 1 injekční lahvičky s emulzí (2,5 ml) odpovídá 10 dávkám vakcíny (5 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Balení Adjuvanrix se skládá ze dvou kontejnerů:

Suspenze: multidávková injekční lahvička obsahující antigen

Emulze: multidávková injekční lahvička obsahující adjuvans.

Před aplikací se obě složky musí smísit.

Návod na mísení a na aplikaci vakcíny:

1. Před smísením obou složek by se emulze (adjuvans) a suspenze (antigen) měly nechat vytemperovat na pokojovou teplotu (minimálně po dobu 15 minut): každá injekční lahvička by se měla protřepat a vizuálně zkontrolovat zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu (včetně částic pryže ze zátky), je třeba vakcínu vyřadit.
2. Vakcína se smísí tak, že se obsah celé injekční lahvičky obsahující adjuvans natáhne do 5 ml injekční stříkačky a přidá se do injekční lahvičky obsahující antigen. K injekční stříkačce se doporučuje použít jehlu velikosti 23-G. V případě, že ale není k dispozici tato velikost jehly, může být použita jehla velikosti 21-G. Ke snadnějšímu odebrání celého obsahu by měla být lahvička obsahující adjuvans držena v poloze dnem vzhůru.
3. Po přidání adjuvans do antigenu se směs musí důkladně protřepat. Smíšená vakcína je bělavá až slabě žlutá homogenní mléčná emulze. Pokud jsou pozorovány jiné změny, je třeba vakcínu vyřadit.
4. Objem injekční lahvičky vakcíny Adjuvanrix po smísení je alespoň 5 ml. Vakcína by měla být podávána v souladu s doporučeným dávkováním (viz bod 4.2).
5. Před každou aplikací se injekční lahvička musí protřepat a vizuálně zkontrolovat na přítomnost jakýchkoli cizích částic a/nebo abnormálního fyzikálního vzhledu. V případě zpozorování něčeho neobvyklého (včetně částic pryže ze zátky), je nutno vakcínu znehodnotit.
6. Jedna dávka vakcíny 0,5 ml se odebere do 1 ml injekční stříkačky a podává se intramuskulárně. K injekční stříkačce se doporučuje použít jehlu velikosti ne větší než 23-G.
7. Po smísení musí být vakcína použita do 24 hodin. Smíšená vakcína může být uchována buď v chladničce (2 °C – 8 °C), nebo při pokojové teplotě nepřesahující 25 °C. Pokud je smíšená vakcína uchovávána v chladničce, měla by se před odebráním každé dávky nechat vytemperovat na pokojovou teplotu (minimálně po dobu 15 minut).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/578/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACI**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Sächsisches Serumwerk Dresden
Branch of GlaxoSmithKline Biologicals
Zirkustraße 40, D-01069 Dresden
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Adjupanrix může být uvedena na trh pouze tehdy, když existuje oficiální deklarace WHO/EU o pandemii chřipky a za podmínky, že držitel rozhodnutí o registraci pro Adjupanrix bere v úvahu oficiálně deklarovaný pandemický kmen.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Mimo období pandemie budou periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti předkládány s normální periodicitou a v normálním formátu, spolu se zvláštním přehledem nežádoucích účinků vyžadujících zvláštní pozornost (AESI) a možných nežádoucích účinků spojených s adjuvans. Tyto zprávy by měly zahrnovat údaje z probíhajících studií, nebo, pokud je to vhodné, aktuálního použití “mock-up” kmenů a bezpečnostní údaje týkající se adjuvantního systému.

Během pandemické situace musí být zdroje zaměřeny na včasné a efektivní sledování bezpečnostního profilu vakcíny proti chřipce v období pandemie. Navíc, 6-měsíční cykly mohou být příliš dlouhé ke zhodnocení bezpečnosti vakcíny v případě, kdy se během krátké doby očekávají vysoké hladiny expozice. Proto budou v období pandemie nedostačující 6-měsíční nebo roční PSURY nahrazeny měsíčními zjednodušenými PSURY” (S-PSUR) spolu s přehledem o distribuci vakcíny.

Frekvence předkládání

- Měření času se začíná od prvního pondělí po odeslání první šarže vakcíny.
- První ukončení sběru dat je o 30 dní později.
- S-PSUR je předložen Rappoteurovi a členům CHMP v den 45.
- Hodnotící zpráva Rappoteura je rozeslána členům CHMP v den 50.
- Zpráva CHMP je odeslána výrobci vakcíny v den 55.
- Během prvních 6 měsíců jsou zprávy předkládány každý měsíc.
- Držitel rozhodnutí o registraci a (Co-)Rappoteur budou posuzovat periodicitu v šestiměsíčních intervalech.

Pokud CHMP odsouhlasí, že již není třeba S-PSUR, plný PSUR, pokrývající období od posledního sběru dat posledního běžného PSURu, je předložen v rámci časového plánu dohodnutého s Rappoteurem

Formát zjednodušeného PSURu

PSUR by měl zahrnovat pouze spontánně hlášené údaje. Zpráva by měla zahrnovat následující tabulky souhrnných dat (za použití předem daných šablon uvedených v Annexu II).

1. Kumulativní přehled všech spontánních případů v každé zemi během periody, rozdělených podle typu zprávy (od zdravotnického pracovníka nebo od pacienta) a závažnosti
2. Kumulativní přehled všech spontánních nežádoucích účinků podle SOC, High Level Term (HLT) a Preferred Term (PT), rozdělených podle typu zprávy (od zdravotnického pracovníka nebo od pacienta), včetně počtu smrtelných případů
3. Nežádoucí účinky vyžadující zvláštní pozornost (AESI) rozdělené podle typu zprávy (od zdravotnického pracovníka nebo od pacienta). AESI jsou definovány následovně:

- Neuritida	PT „Neuritida“
- Konvulze	užší SMQ „Konvulze“
- Anafylaxe	užší SMQ „Anafylaktická reakce“ a užší SMQ „Angioedém“
- Encefalitida	užší SMQ „Neinfekční encefalitida“
- Vaskulitida	užší SMQ „Vaskulitida“
- Syndrom Guillain-Barré	užší SMQ „Syndrom Guillain-Barré“
- Demyelinizace	užší SMQ „Demyelinizace“ (protože SGB je do této SMQ také zahrnut, mohou se v řadě případů tyto dvě kategorie překrývat)
- Obrna lícního nervu	PT „Obrna lícního nervu“
- Selhání očkování	PT „Selhání očkování“
4. Kumulativní přehled závažných neočekávaných účinků (SOC, HLT a PT) během periody, rozdělených podle typu zprávy (od zdravotnického pracovníka nebo od pacienta).
5. Kumulativní přehled všech spontánních nežádoucích účinků podle věkových skupin, SOC, HLT a PT během periody, rozdělených podle typu zprávy (od zdravotnického pracovníka nebo od pacienta). Měly by být použity následující věkové skupiny: < 2 roky, 2 – 8 let, ≥ 9 let.
6. Kumulativní přehled spontánních nežádoucích účinků (SOC, HLT a PT) u těhotných žen během periody, rozdělených podle typu zprávy (od zdravotnického pracovníka nebo od pacienta).

Při uvádění dat by měla být vzata do úvahy následující doporučení:

- S výjimkou tabulky 1 jsou všechny tabulky založeny na počtu účinků (uvedených na úrovni PT, zařazených podle třídy orgánových systémů [System Organ Class, SOC] a High Level Term [HLT]) a ne na množství případů.

- Všechny tabulky jsou založeny na generických a nikoli na produktově specifických údajích 1. Produktově specifické údaje se mohou hodnotit během zpracování signálů.
- Kumulativně znamená od použití vakcíny; případy, které byly hlášeny mimo sledovanou periodu, se do tabulky neuvádějí.
- Všechny případy hlášené pacienty jsou ty, které byly zadány do databáze do ukončení sběru dat. Ty, které nebyly zadány, by měly být nahlášeny v následujícím S-PSURu.
- Přehled smrtelných případů se uvede v příloze

Měl by být poskytnut krátký souhrn, v němž budou zvýrazněny ověřené signály a oblasti zájmu, které vycházejí z informací z prospektivní kohortové studie uvedené v bodě 4.5. V případě početných signálů by měly být signály zpracovány s určením priority a předložen vhodný časový harmonogram pro předkládání kompletní zprávy hodnotící signály.

Zpráva o distribuci vakcíny

V kontextu se zprávou o bezpečnosti má být poskytnut přehled o distribuci vakcíny, který má obsahovat podrobnosti o množství dávek vakcíny distribuovaných:

- i) v členských státech EU v průběhu periody hlášení podle čísla šarže,
- ii) v členských státech EU kumulativně a
- iii) ve zbytku světa

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle článku 14(8) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Během pandemie bude žadatel sbírat data o klinické bezpečnosti a účinnosti pandemické vakcíny a bude předkládat tyto informace CHMP k vyhodnocení.	V závislosti na implementaci vakcíny a po ní,

Popis	Termín splnění
	když se objeví první pandemie.
Během pandemie žadatel provede prospektivní kohortovu studii tak, jak je to určeno ve farmakovigilančním plánu.	V závislosti na implementaci vakcíny a po ní, když se objeví první pandemie.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 1 BALENÍ S 50 LAHVIČKAMI SUSPENZE A 2 BALENÍ PO
25 LAHVIČKÁCH S EMULZÍ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Adjupanrix suspenze a emulze pro injekční emulzi
Pandemická vakcína proti chřipce (H5N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Po smísení obsahuje 1 dávka (0,5 ml):

Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen ekvivalentní:

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

Adjuvans AS03 obsahující skvalen, DL- α -tokoferol a polysorbát 80.

* haemaglutininu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Polysorbát 80
Oktoxinol 10
Thiomersal
Chlorid sodný (NaCl)
Hydrogenfosforečnan sodný (Na_2HPO_4)
Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)
Chlorid draselný (KCl)
Chlorid hořečnatý (MgCl_2)
Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Suspenze a emulze pro injekční emulzi

50 injekčních lahviček: suspenze (antigen)

50 injekčních lahviček: emulze (adjuvans)

Objem vzniklý smísením 1 injekční lahvičky se suspenzí (2,5 ml) a 1 injekční lahvičky s emulzí (2,5 ml) odpovídá **10 dávkám** po 0,5 ml vakcíny

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím protřepat.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Suspenze a emulze se musí před podáním smísit.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/578/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 50 LAHVIČEK SE SUSPENZÍ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Adjupanrix suspenze pro injekční emulzi

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen* ekvivalentní
3,75 mikrogramu hemaglutininu/dávku

* Antigen A/VietNam/1194/2004 (H5N1), použitá varianta (NIBRG-14)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Polysorbát 80

Oktoxinol 10

Thiomersal

Chlorid sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Dihydrogenfosforečnan draselný

Chlorid draselný

Chlorid hořečnatý

Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze antigenu

50 injekčních lahviček: suspenze

2,5 ml v injekční lahvičce

Po smísení s emulzí adjuvans: **10 dávek** po 0,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím protřepat.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Suspenze se před podáním musí smísit pouze s emulzí adjuvans.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/578/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 25 LAHVIČEK S EMULZÍ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Adjupanrix emulze pro injekční emulzi

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Obsah: Adjuvans AS03 obsahující skvalen (10,69 miligramu), DL- α -tokoferol (11,86 miligramu) a polysorbát 80 (4,86 miligramu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Chlorid sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Dihydrogenfosforečnan draselný

Chlorid draselný

Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční emulze adjuvans
25 injekčních lahviček: emulze
2,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím protřepat.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Emulze se před podáním musí smísit pouze se suspenzí antigenu.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/578/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA SE SUSPENZÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Adjupanrix suspenze antigenu
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) použitá varianta (NIBRG-14)
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před podáním se musí smísit s emulzí adjuvans.

3. POUŽITELNOST

EXP
Po smísení: Použijte vakcínu během 24 hodin a neuchovávejte ji nad 25 °C.
Datum a čas smísení:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml
Po smísení s emulzí adjuvancia: 10 dávek po 0,5 ml

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C), chraňte před mrazem, chraňte před světlem.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA S EMULZÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Adjupanrix emulze adjuvans
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před podáním se musí smísit se suspenzí antigenu.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml

6. OTHER

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C), chraňte před mrazem, chraňte před světlem.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Adjupanrix suspenze a emulze pro injekční emulzi.

Pandemická vakcína proti chřipce (H5N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám vakcína bude podána, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Adjupanrix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost před zahájením očkování vakcínou Adjupanrix
3. Jak se Adjupanrix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Adjupanrix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Adjupanrix a k čemu se používá

Co je Adjupanrix a k čemu se používá

Adjupanrix je vakcína určená k ochraně dospělých od 18 let věku před onemocněním pandemickou chřipkou.

Pandemická chřipka je typ chřipky, který se vyskytuje v intervalech, jejichž délka se liší od méně než 10 let až po mnoho desetiletí. Rychle se šíří po celém světě. Příznaky pandemické chřipky jsou podobné příznakům obyčejné chřipky, ale jsou obvykle mnohem závažnější.

Jak Adjupanrix účinkuje

Pokud je někomu podána vakcína, přirozený obranný systém organismu (imunitní systém) vytváří vlastní ochranu (protilátky) proti této nemoci. Žádná ze složek vakcíny nemůže vyvolat chřipku.

Tak jako u všech vakcín Adjupanrix nemusí plně chránit všechny očkované osoby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost před zahájením očkování vakcínou Adjupanrix

Adjupanrix nesmí být podán

- Jestliže jste dříve měl(a) nějakou náhlou život ohrožující alergickou reakci na jakoukoliv složku obsaženou v této vakcíně (jsou uvedeny v bodě 6) nebo na jiné složky, které se mohou vyskytovat ve velmi malém množství jako například: na vaječnou a kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd, gentamicin-sulfát (antibiotikum) nebo na deoxycholát sodný.
 - Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok obličeje nebo jazyka.
 - Pokud je pro případ, že byste měl(a) alergickou reakci, ihned dostupná lékařská terapie, můžete být během pandemie očkován(a).

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, nesmí Vám být vakcína Adjupanrix podána.

Pokud si nejste jist(a), poraďte se před očkováním se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Adjupanrix se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste měl(a) nějakou alergickou reakci jinou než náhlou život ohrožující alergickou reakci na jakoukoliv složku vakcíny Adjupanrix (uvedenou v bodě 6) nebo na thiomersal, vaječnou a kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd, gentamicin-sulfát (antibiotikum) nebo na deoxycholát sodný;
- jestliže máte závažné infekční onemocnění s vysokou horečkou (vyšší než 38 °C). Pokud to platí ve Vašem případě, bude zřejmě Vaše očkování odloženo na dobu, až se budete cítit lépe. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být problém, ale je na Vašem lékaři aby zvážil, jestli můžete být očkován(a) vakcínou Adjupanrix;
- jestliže máte problémy s imunitním systémem, protože Vaše odpověď na očkování může být snížena;
- jestliže se máte podrobit krevnímu testu za účelem zjištění infekce některými typy virů. V několika prvních týdnech po očkování vakcínou Adjupanrix nemusí být výsledky těchto testů správné. Informujte lékaře, který požaduje tyto testy, že Vám byla nedávno podána vakcína Adjupanrix.
- jestliže máte problém s krvácením, nebo se Vám snadno dělají modřiny.

Při injekčním podávání léčiva nebo i před ním může dojít k mdlobám. Informujte proto lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste již někdy při injekci omdlel(a).

Děti

Jestliže bylo Vaše dítě očkováno, měl(a) byste vědět, že nežádoucí účinky mohou být intenzivnější po očkování druhou dávkou, a to především pokud jde o horečku nad 38 °C. Proto se po očkování každou dávkou vakcíny doporučuje sledování teploty a její snižování (např. podáváním paracetamolu nebo jiných léků snižujících teplotu).

Další léčivé přípravky a přípravek Adjupanrix

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat nebo jestli jste se v nedávné době podrobil(a) jinému očkování.

Zvláště, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se léčíte léky (jako např. léčba kortikosteroidy nebo chemoterapie při nádorovém onemocnění), které ovlivňují imunitní systém. Přesto můžete být vakcínou Adjupanrix očkován(a), ale Vaše odpověď na očkování nemusí být dostatečná.

Adjupanrix není určen k současnému podávání s jinými vakcínami. Avšak, pokud je to nutné, další vakcíny by měly být aplikovány do různých končetin. Jakékoliv nežádoucí účinky, které se vyskytnou, mohou být závažnější.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé z nežádoucích účinků uvedených v bodě 4. „Možné nežádoucí účinky” mohou mít vliv na Vaši schopnost řídit nebo používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Nejlépe bude, když se ujistíte, jak na Vás vakcína Adjupanrix působí, než začnete dělat tyto aktivity.

Adjupanrix obsahuje thiomersal

Adjupanrix obsahuje thiomersal jako konzervační prostředek a je možné, že by u Vás mohl vyvolat alergickou reakci. Pokud víte, že máte na něco alergii, informujte o tom svého lékaře.

Adjupanrix obsahuje sodík a draslík

Vakcína Adjupanrix obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) a méně než 1 mmol draslíku (39 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku a draslíku.

3. Jak se Adjupanrix podává

Pokud jste nebyl(a) dříve očkován(a) vakcínou Prepandrix nebo Prepandemickou vakcínou proti chřipce (H5N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

- Od 18 let výše: Dostanete dvě dávky vakcíny Adjupanrix. Druhá dávka se má podat po uplynutí intervalu nejméně tří týdnů a až dvanáct měsíců po první dávce.
- Od 80 let výše: Dostanete dvě dvojité dávky vakcíny Adjupanrix. První dvě dávky Vám budou podány ve zvolený den. Druhé dvě dávky mají být podány po uplynutí intervalu nejméně tří týdnů po první dávce.

Pokud jste již byl(a) dříve očkován(a) jednou nebo dvěma dávkami vakcíny Prepandrix nebo Prepandemické vakcíny proti chřipce (H5N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans) GlaxoSmithKline Biologicals 3,75 µg

- Od 18 let výše: Dostanete jednu dávku vakcíny Adjupanrix.

Použití u dětí

V klinické studii byly děti ve věku 3 až 9 let očkovány buď dvěma dávkami pro dospělé (0,5 ml) nebo dvěma polovičními dávkami pro dospělé (0,25 ml). Váš lékař rozhodne o vhodné velikosti dávky pro Vaše dítě.

Vakcínu Adjupanrix Vám aplikuje Váš lékař nebo zdravotní sestra.-

- Vakcína Adjupanrix se podává jako injekce do svalu.
- Podává se obvykle do horní části paže.
- Injekce dvojité dávky Vám budou aplikovány do opačných paží.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití této vakcíny, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tato vakcína nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U této vakcíny se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Alergické reakce

Alergické reakce, které mohou způsobit, že Vám nebezpečně klesne krevní tlak. Pokud tento stav není léčen, může vést až k šoku. Vaši lékaři vědí, že k tomuto může dojít a mají pro tyto případy připravenou pohotovostní léčbu.

Jiné nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 očkovaných

- bolest hlavy;
- únava;
- bolest, zarudnutí, otok nebo tvrdá bulka nebo v místě vpichu injekce;
- horečka;
- bolestivé svaly, bolest kloubu.

Časté: mohou se vyskytnout u méně než 1 z 10 očkovaných

- pocit tepla, svědění nebo podlitina v místě vpichu injekce;
- zvýšené pocení, svalový třes, příznaky podobné chřipce;
- otok uzlin na krku, v podpaží nebo v třísllech.

Méně časté: mohou se vyskytnout u méně než 1 ze 100 očkovaných

- brnění nebo pocit necitlivosti rukou nebo nohou;
- spavost;
- závrať;
- průjem, zvracení, bolest žaludku, nevolnost;
- svědění, vyrážka;
- celkový pocit nemoci;
- nespavost.

Tyto reakce obvykle odezní bez léčby během 1 – 2 dnů.

Další nežádoucí účinky u dětí

V klinické studii byly děti ve věku 3 až 9 let očkovány buď dvěma dávkami pro dospělé (0,5 ml) nebo dvěma polovičními dávkami pro dospělé (0,25 ml) podobnou vakcínou obsahující kmen A/Vietnam/1194/2004. Četnost nežádoucích účinků byla nižší ve skupině dětí očkovaných poloviční dávkou pro dospělé. Po podání druhé dávky, ať již poloviční nebo plné dávky pro dospělé, nedošlo ke zvýšení nežádoucích účinků s výjimkou některých nežádoucích účinků, které byly vyšší po druhé plné dávce, především výskytu horečky u dětí < 6 let.

V jiných klinických studiích, kdy děti ve věku 6 měsíců až 17 let obdržely stejnou pandemickou chřipkovou vakcínu obsahující kmen A/Indonesia/05/2005, se zvýšila četnost některých nežádoucích účinků (včetně bolesti v místě vpichu, zarudnutí a horečky), které byly pozorovány po druhé dávce u dětí mladších 6 let.

Nežádoucí účinky uvedené níže se vyskytly u H1N1 vakcíny obsahující AS03. Mohou se také vyskytnout u vakcíny Adjuvanrix. Pokud se kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků vyskytne, ihned o tom, prosím, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru:

- Alergické reakce vedoucí k nebezpečně nízkému krevnímu tlaku. Pokud tento stav není léčen, může vést k šoku. Lékaři vědí, že k tomuto stavu může dojít a mají pro tyto případy připravenou pohotovostní léčbu.
- Záchvaty.
- Celkové kožní reakce včetně kopřivky (vyrážka).

Nežádoucí účinky uvedené níže se mohou vyskytnout během několika dní nebo týdnů po očkování vakcínami proti chřipce, kterými se očkuje pravidelně každý rok. Ty se mohou objevit i u vakcíny Adjuvanrix. Pokud se kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků vyskytne, prosím, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru:

Velmi vzácné: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 očkovaných

- Onemocnění Vašeho mozku a nervů, jako zánět centrálního nervového systému (encefalomyelitis), zánět nervů (neuritis), nebo druh ochrnutí, který se nazývá „Guillain-Barré syndrom“.
- Zánět krevních cév (vaskulitida) s následnou kožní vyrážkou, bolesti kloubů a postižení ledvin.

Vzácné: mohou se vyskytnout u méně než 1 z 1 000 očkovaných

- Závažná bodavá nebo pulzující bolest v průběhu jednoho nebo několika nervů.
- Nízký počet krevních destiček, který může způsobit krvácení nebo tvorbu podlitin.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Adjuvanrix uchovávat

Uchovávejte tuto vakcínu mimo dohled a dosah dětí.

Před smísením vakcíny:

Nepoužívejte suspenzi a emulzi po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Po smísení složek vakcíny:

Po smísení použijte vakcínu během 24 hodin a neuchovávejte ji při teplotě nad 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Adjuvanrix obsahuje

- **Léčivá látka:**
Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen * ekvivalentní:
A/VietNam/1194/2004 (H5N1), použitá varianta (NIBPG-14) 3,75 mikrogramu ** v 1 dávce 0,5 ml

* připraveno ve vejcích

** vyjádřeno v mikrogramech hemaglutininu

Tato vakcína splňuje doporučení SZO a rozhodnutí EU pro pandemickou situaci.

- **Adjuvans:**

Vakcína obsahuje ‘adjuvans’ AS03. Toto adjuvans obsahuje skvalen (10,68 miligramu), DL- α -tokoferol (11,86 miligramu) a polysorbát 80 (4,85 miligramu). Adjuvancia se používají ke zlepšení odpovědi organismu na očkování.

- **Ostatní pomocné látky:**
Dalšími pomocnými látkami jsou: polysorbát 80, oktoxinol 10, thiomersal, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, voda na injekci.

Jak vakcína Adjuvanrix vypadá a co obsahuje toto balení

Suspenze je bezbarvá slabě opalescentní tekutina.
Emulze je bělavá až slabě žlutá homogenní mléčná tekutina.

Před podáním vakcíny se obě složky musí smísit dohromady. Rekonstituovaná vakcína je bělavá až slabě žlutá homogenní mléčná emulze.

Jedno balení vakcíny Adjuvanrix obsahuje:

- jedno balení obsahující 50 injekčních lahviček po 2,5 ml suspenze (antigen);
- dvě balení obsahující 25 injekčních lahviček po 2,5 ml emulze (adjuvans).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o této vakcíně získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Tel: + 43 1 970 75-0
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 (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení.

Znamená to, že z vědeckých důvodů není možné získat úplné informace o tomto přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Balení vakcíny Adjupanrix se skládá ze dvou kontejnerů:

Suspenze: multidávková injekční lahvička obsahující antigen

Emulze: multidávková injekční lahvička obsahující adjuvans.

Před aplikací se obě složky musí smísit.

Návod na mísení a na aplikaci vakcíny:

1. Před smísením obou složek, by se emulze (adjuvans) a suspenze (antigen) měly nechat vytemperovat na pokojovou teplotu (minimálně po dobu 15 minut): každá injekční lahvička by se měla protřepat a vizuálně zkontrolovat zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu (včetně částic pryže ze zátky), je třeba vakcínu vyřadit.
2. Vakcína se smísí tak, že se obsah celé injekční lahvičky obsahující adjuvans natáhne do 5 ml injekční stříkačky a přidá se do injekční lahvičky obsahující antigen. K injekční stříkačce se doporučuje použít jehlu velikosti 23-G. V případě, že ale není k dispozici tato velikost jehly, může být použita jehla velikosti 21-G. Ke snadnějšímu odebrání celého obsahu by měla být injekční lahvička obsahující adjuvans držena v poloze dnem vzhůru.
3. Po přidání adjuvans do antigenu se směs musí důkladně protřepat. Smíšená vakcína je bělavá až slabě žlutá homogenní mléčná emulze. Pokud jsou pozorovány jiné změny, je třeba vakcínu vyřadit.
4. Objem injekční lahvičky vakcíny Adjupanrix po smísení je alespoň 5 ml. Vakcína by měla být podávána v souladu s doporučeným dávkováním (viz bod 3 “Jak se Adjupanrix podává”).
5. Před každou aplikací se injekční lahvička musí protřepat a vizuálně zkontrolovat na přítomnost jakýchkoli cizích částic a/nebo abnormálního fyzikálního vzhledu. V případě zpozorování něčeho neobvyklého (včetně částic pryže ze zátky), je nutno vakcínu znehodnotit.
6. Jedna dávka vakcíny 0,5 ml se odebere do 1 ml injekční stříkačky a podává se intramuskulárně. K injekční stříkačce se doporučuje použít jehlu velikosti ne větší než 23-G.
7. Po smísení musí být vakcína použita do 24 hodin. Smíšená vakcína může být uchována buď v chladničce (2 °C – 8 °C), nebo při pokojové teplotě nepřesahující 25 °C. Pokud je smíšená vakcína uchovávána v chladničce, měla by se před odebráním každé dávky nechat vytemperovat na pokojovou teplotu (minimálně po dobu 15 minut).

Vakcína nesmí být nikdy aplikována do žíly.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.