

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arepanrix, suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze.
Pandemická vakcína proti chřipce (H1N1)v (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/California/7/2009 (H1N1)v- varianta kmene (X-179A) 3,75 mikrogramu**

* připraveno ve vejcích

** haemagglutininum

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 suspenze s emulzí vznikne v lahvičce vícedávková vakcína. Množství dávek v lahvičce naleznete v bodu 6.5.

Pomocné látky: vakcína obsahuje 5 mikrogramů thiomersalu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze.

Suspenze je průhledná až bílá opalescentní suspenze, může obsahovat mírný sediment.

Emulze je bělavá homogenní tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky během oficiálně vyhlášené pandemické situace (viz body 4.2 a 5.1).

Pandemická vakcína proti chřipce se má používat v souladu s oficiálními směrnicemi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování je založeno na dostupných údajích:

- Z probíhajících klinických studií u zdravých subjektů, kteří byli očkováni jednou dávkou vakcíny Arepanrix (H1N1)
- z klinických studií u zdravých subjektů (včetně seniorů), kteří byli očkováni dvěma dávkami verze vakcíny Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozený z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

a rovněž z:

- probíhajících klinických studií u zdravých subjektů očkováných jednou nebo dvěma dávkami vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu
- a z klinických studií u zdravých subjektů očkováných dvěma dávkami vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H5N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu

V některých věkových skupinách jsou údaje z klinických hodnocení s vakcínou Arepanrix obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H5N1 nebo z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu omezené (dospělí ve věku 60 – 79 let a děti ve věku 10 až 17 let), velmi omezené jsou údaje z klinických hodnocení (dospělí ve věku 80 let a starší, děti ve věku 6 měsíců až 9 let), nebo nejsou dostupné žádné údaje (dětí mladší než 6 měsíců), jak podrobně uvedeno v bodech 4.4, 4.8 a 5.1.,

Dospělí ve věku 18-60 let:

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

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou Arepanrix (H1N1) v klinických studiích ukazují, že podání jedné dávky by mohlo být dostačující.

V případě očkování dvěma dávkami by měl být časový interval mezi první a druhou dávkou alespoň tři týdny.

Senioři (> 60 let)

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

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu v klinických studiích ukazují, že podání jedné dávky by mohlo být dostačující.

V případě očkování dvěma dávkami by měl být časový interval mezi první a druhou dávkou alespoň tři týdny.

Děti a dospívající ve věku 10 – 17 let

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu v klinických studiích ukazují, že dávkování by mělo být v souladu s doporučeným dávkováním pro dospělé.

Děti ve věku od 6 měsíců až 9 let

Jedna dávka o objemu 0,25 ml ve zvolený den.

Předběžné údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u omezeného počtu dětí ve věku 6-35 měsíců ukazují, že podání druhé dávky 0,25 ml v intervalu tří týdnů dále zvyšuje imunitní odpověď.

Na základě informací uvedených v bodech 4.4, 4.8 a 5.1 by mělo být zváženo podání druhé dávky vakcíny.

Děti ve věku do 6 měsíců

Očkování se v této věkové skupině nedoporučuje.

Jedincům očkováným první dávkou vakcíny Arepanrix se doporučuje, že by měli dokončit očkovací schéma s vakcínou Arepanrix (viz bod 4.4)

Způsob podání

Očkování se má provádět formou intramuskulární injekce přednostně do deltového svalu nebo do anterolaterální strany stehna (v závislosti na svalové hmotě).

4.3 Kontraindikace

Anafylaktická (t.j. život ohrožující) reakce v anamnéze na kteroukoli látku nebo na stopové zbytky látek obsažených ve vakcíně (vaječná a kuřecí bílkovina, ovalbumin, formaldehyd a deoxycholát sodný). Pokud je očkování nezbytné, musí být v případě potřeby k okamžité dispozici zařízení pro resuscitaci.

Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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, na thiomersal a na residua (na vaječnou a kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd 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.

Arepanrix nelze za žádných okolností aplikovat intravaskulárně.

Pro subkutánní podání vakcíny Arepanrix nejsou žádné dostupné údaje. Proto je třeba, aby zdravotníci 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.

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

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

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

Nejsou dostupné údaje z klinických studií týkající se bezpečnosti a imunogenity vakcíny Arepanrix nebo vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dětí mladších než 6 měsíců. Údaje z klinických studií s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u zdravých dětí ve věku od 10 do 17 let jsou omezené, údaje z klinických studií s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u zdravých dětí ve věku od 6 do 35 měsíců jsou velmi omezené a údaje ze studií s verzí vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H5N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dětí od 3 do 9 let jsou rovněž omezené.

Velmi omezené údaje s očkováním vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dětí ve věku 6 až 35 měsíců (N=51) očkovanych dvěma dávkami 0,25 ml (polovina dávky pro dospělé) v intervalu 3 týdny mezi dávkami ukazují zvýšený výskyt místních reakcí a celkových příznaků (viz bod 4.8). Zvláště pokud jde o možné zvýšení četnosti výskytu horečky (teplota měřená v podpaží $\geq 38^{\circ}\text{C}$) po podání druhé dávky. Proto se po každém očkování doporučuje sledování teploty a její snižování (pomocí antipyretik dle klinické potřeby) u malých dětí (tj. až do věku 6 let).

Jsou dostupné omezené údaje z klinických studií s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dospělých starších 60 let a velmi omezené údaje u dospělých starších 80-ti let.

Údaje o bezpečnosti, imunogenitě nebo účinnosti, které by doložily zaměnitelnost vakcíny Arepanrix s dalšími pandemickými vakcínami s kmenem H1N1, nejsou k dispozici.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dostupné údaje o současném podávání vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu s neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce (Fluarix, štěpený virus chřipky) zdravým dospělým jedincům starším 60-ti let nenasvědčují pro nějakou významnou interferenci s imunitní odpovědí na očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v. Imunitní odpověď na očkování vakcínou Fluarix byla uspokojivá.

Současné podání vakcín nebylo spojeno s vyšším výskytem místních nebo systémových reakcí ve srovnání se samostatně podanou vakcínou s adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v. Údaje tak ukazují, že Arepanrix může být současně podáván s neadjuvovanými vakcínami proti sezónní chřipce (injekce jsou podány do opačných končetin).

Údaje získané po očkování neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce (Fluarix, štěpený virus chřipky) tři týdny před očkováním vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u zdravých dospělých jedinců starších 60-ti let, nenasvědčují pro nějakou významnou interferenci v imunitní odpovědi na očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v. Údaje tak ukazují, že Arepanrix může být podáván tři týdny po očkování neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce.

Nejsou k dispozici údaje o současném podání vakcíny Arepanrix s jinými vakcínami. Pokud by měl být Arepanrix podán 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 vakcinaci proti chřipce se mohou vyskytnout falešně pozitivní výsledky sérologických testů používající ELISA metodu na stanovení protilátek proti viru lidské imunodeficiency-1 (HIV-1), 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 vakcinaci.

4.6 Těhotenství a kojení

O podávání vakcíny Arepanrix v těhotenství nejsou zatím dostupné žádné údaje. Údaje získané od těhotných žen, které byly očkovány různými inaktivovanými sezónními vakcínami bez adjuvans nesvědčí pro malformace nebo fetální či neonatální toxicitu.

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

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

Arepanrix může být aplikován kojícím ženám.

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

- Klinické studie

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence výskytu následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

V klinických studiích byl hodnocen výskyt níže uvedených nežádoucích účinků přibližně u 4 500 subjektů ve věku 18 let a výše, kterým byla podána verze vakcíny Arepanrix odvozené z kmene A/Indonesia/5/2005 (H5N1) obsahující nejméně 3,75 mikrogramů HA.

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

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: lymfadenopatie.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: nespavost.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy.

Méně časté: závrať, parestézie.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nauzea, průjem

Méně časté: bolest břicha, zvracení, dyspepsie, žaludeční diskomfort

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: pocení.

Méně časté: svědění, vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi časté: bolest kloubů, bolest svalů

Méně časté: bolest zad, muskuloskeletální ztuhlost, bolest šíje, svalové spasmy, bolest končetin

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest v místě vpichu injekce, únava.

Časté: zarudnutí v místě vpichu, otok v místě vpichu, horečka, svalový třes,

Méně časté: reakce v místě vpichu (jako je podlitina, indurace, svědění, teplo), astenie, bolest na hrudi, nevolnost.

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích u zdravých subjektů různých věkových skupin od 6 měsíců věku provedených s modelovou vakcínou a vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu jsou uvedeny níže (více informací o modelových vakcínách viz bod 5.1).

Dospělí

Klinická studie hodnotila reaktogenitu po podání první dávky 0,5 ml vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu zdravým

dospělým jedincům ve věku 18 – 60 let (N=120) a osobám starším 60-ti let (N=120). Četnost výskytu nežádoucích účinků byla stejná v obou skupinách s výjimkou zarudnutí (ččetnější u jedinců starších 60-ti let) a svalový třes a pocení (četnější u jedinců ve věku 18 – 60 let).

Další klinická studie hodnotila reaktogenitu u zdravých dospělých jedinců ve věku 18 – 60 let očkováných dvěma 0,5 ml dávkami vakcíny (v intervalu 21 dní) obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu. Po druhé dávce byl pozorován vyšší výskyt většiny z vyžádaných celkových příznaků (jako jsou únava, bolest hlavy, artralgie, svalový třes, pocení a horečka) ve srovnání s výskytem po první dávce.

Děti ve věku 10-17 let

V klinické studii hodnotící reaktogenitu u dětí ve věku od 10 až 17 let očkováných dvěma 0,5 ml dávkami (v intervalu 21 dní) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu, nebylo pozorováno zvýšení reaktogenity po očkování druhou dávkou ve srovnání s první dávkou. Gastrointestinální příznaky a svalový třes byly hlášeny častěji ve srovnání s četnostmi výskytu uvedenými výše ve studiích s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H5N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu.

Děti ve věku 3 - 9 let

V klinické studii byla u dětí ve věku 3 až 5 let a 6 až 9 let hodnocena reaktogenita po podání poloviční dávky pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu. Četnost výskytu nežádoucích účinků po podání první dávky byla následující:

Nežádoucí účinky	3-5 let	6-9 let
Bolest	60.0%	63.1%
Zarudnutí	26.7%	23.1%
Otok	21.7%	23.1%
Svalový třes	13.3%	10.8%
Pocení	10.0%	6.2%
Horečka >38°C	10.0%	4.6%
Horečka >39°C	1.7%	0.0%
Průjem	5.0%	NA
Ospalost	23.3%	NA
Podrážděnost	20.0%	NA
Nechutenství	20.0%	NA
Bolesti kloubů	NA	15.4%
Bolesti svalů	NA	16.9%
Únava	NA	27.7%
Zažívací obtíže	NA	13.8%
Bolest hlavy	NA	21.5%

NA= nejsou dostupná

Dosud nejsou dostupná data týkající se reaktogenity po podání druhé poloviční dávky (t.j. 0,25 ml) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dětí ve věku 3 až 9 let. Nicméně, v jiné klinické studii hodnotící reaktogenitu u dětí ve věku 3 až 9 let očkováných dvěma dávkami pro dospělé (t.j. 0,5 ml) (v intervalu 21 dní) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu byl pozorován zvýšený výskyt reakcí v místě aplikace injekce a celkových příznaků po podání druhé dávky ve srovnání s výskytem po podání první dávky.

Děti ve věku 6 – 35 měsíců

V klinické studii, která hodnotila reaktogenitu u dětí ve věku 6 až 35 měsíců, které byly očkovány dvěma polovičními dávkami pro dospělé (t.j. 0,25 ml) (v intervalu 21 dní) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu byl pozorován zvýšený výskyt nežádoucích účinků v místě podání injekce a obecných příznaků po druhé dávce ve srovnání s výskytem po podání první dávky, zvláště zvýšení teploty měřené v podpaží ($>38^{\circ}\text{C}$). Četnost pozorovaných nežádoucích účinků po každé dávce je uvedena v tabulce:

Nežádoucí účinky	Po první dávce	Po druhé dávce
Bolest	31.4%	41.2%
Zarudnutí	19.6%	29.4%
Otok	15.7%	23.5%
Horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) v podpaží	5.9%	43.1%
Horečka ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) v podpaží	0.0%	3.9%
Ospalost	7.8%	35.3%
Podrážděnost	21.6%	37.3%
Nechutenství	9.8%	39.2%

V další klinické studii byla hodnocena reaktogenita po podání první dávky 0,5 ml buď vakcíny Arepanrix (H1N1) (N=167) nebo vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu (N=167) zdravým dospělým jedincům ve věku 18-60 let, byla četnost výskytu nežádoucích účinků stejná v obou skupinách.

- Postmarketinkové sledování

Vakcína obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu

Kromě nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích byly v průběhu postmarketingového sledování po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce

Poruchy nervového systému

Febrilní křeče

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Angioedém, generalizované kožní reakce, kopřivka

Interpandemické trivalentní vakcíny:

Při postmarketinkovém sledování interpandemických trivalentních vakcín byly také 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).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKE VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti chřipce, ATC kód J07BB02.

Tento léčivý přípravek byl registrován v tzv. schématu „podmínečného schválení“. Znamená to, že další důležité informace o tomto přípravku se očekávají. Evropská léková agentura (EMA) bude pravidelně hodnotit jakékoli nové informace o tomto přípravku a toto SPC bude v případě potřeby aktualizováno.

Klinická studie s vakcínou Arepanrix (H1N1) poskytuje omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování jednou dávkou 0,5 ml zdravých dospělých jedinců ve věku 18-60 let.

Klinické studie s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu v současné době ukazují:

- Omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dospělých ve věku 18 – 79 let jednou dávkou vakcíny
- Omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané po očkování zdravých dospělých ve věku 18-60 let dvěma dávkami vakcíny.
- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dospělých starších 80-ti let jednou dávkou vakcíny
- Omezené údaje o bezpečnosti získané tři týdny po očkování jednou dávkou 0,25 ml nebo 0,5 ml zdravých dětí ve věku 10-17 let
- Omezené údaje o bezpečnosti získané po očkování dávkou 0,25 ml nebo dvěma dávkami a 0,5 ml vakcíny zdravých dětí ve věku 10-17 let
- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dětí ve věku 3 – 9 let jednou poloviční dávkou pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny
- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dětí ve věku 6 – 35 měsíců jednou poloviční dávkou pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny.

Klinické studie s vakcínou Arepanrix obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1) poskytují údaje o bezpečnosti a imunogenitě u zdravých dospělých subjektů, včetně seniorů.

Imunitní odpověď na vakcínu Arepanrix (H1N1) u dospělých ve věku 18-60 let:

V klinické studii hodnotící imunogenitu u zdravých subjektů ve věku 18-60 let očkováných buď vakcínou Arepanrix (H1N1) (N=167) nebo vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu (N=167) byla 21 dní po podání první dávky protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru	
	Arepanrix (H1N1) N=164	Vakcína obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu N=164
Míra séroprotektce ¹	100 %	97,6 %

Míra sérokonverze ²	97,6 %	93,9 %
Faktor sérokonverze ³	41,5	32,0

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.

Imunitní odpověď na vakcínu obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu:

Dospělí ve věku 18 – 60 let

Ve dvou klinických studiích (D-Pan H1N1-007 a D-Pan H1N1-008), které hodnotily imunogenitu u zdravých subjektů ve věku 18 – 60 let byla tvorba protilátek proti hemaglutininu (anti-HA) následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009 (H1N1)v-varianta viru					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dní po první dávce		21 dní po druhé dávce		21 dní po první dávce	
	Celkový počet zařazených subjektů N=60 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=37 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=59 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=37 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=120 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=76 [95% CI]
Míra séroprotektce ¹	100% [94.0;100]	100% [90.5;100]	100% [93.9;100]	100% [90.5;100]	97.5% [92.9;99.5]	96.1% [88.9;99.2]
Míra sérokonverze ²	98.3% [91.1;100]	100% [90.5;100]	98.3% [90.9;100]	100% [90.5;100]	95.0% [89.4;98.1]	96.1% [88.9;99.2]
Faktor sérokonverze ³	38.1 [28.6;50.7]	47.0 [33.5;65.9]	72.9 [55.4;95.9]	113.3 [89.1;144.2]	42.15 [33.43;53.16]	50.73 [37.84;68.02]

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.

Starší jedinci (nad 60 let)

Studie D-Pan H1N1-008 hodnotila imunogenitu u zdravých subjektů (N=120) starších 60-ti let (ve skupinách dle věkového rozmezí od 61 až 70, 71 až 80 a starších 80–ti let). 21 dní po podání první dávky byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru					
	61 – 70 let		71 – 80 let		>80 let	
	Celkový	Subjekty s	Celkový	Subjekty s	Celkový	Subjekty s

	počet zařazených subjektů N=75 [95% CI]	negativními protilátkami před očkováním N=43 [95% CI]	počet zařazených subjektů N=40 [95% CI]	negativními protilátkami před očkováním N=23 [95% CI]	počet zařazených subjektů N=5 [95% CI]	negativními protilátkami před očkováním N=3 [95% CI]
Míra séroprotekce ¹	88,0 % [78,4;94,4]	81,4 % [66,6; 91,6]	87,5 % [73,2;95,8]	82,6 % [61,2; 95,0]	80,0 % [28,4; 99,5]	66,7 % [9,4; 99,2]
Míra sérokonverze ²	80,0 % [69,2; 88,4]	81,4 % [66,6; 91,6]	77,5 % [61,5; 89,2]	82,6 % [61,2; 95,0]	80,0 % [28,4; 99,5]	66,7 % [9,4; 99,2]
Faktor sérokonverze ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3; 78,1]	17,95 [0,55; 582,25]

¹míra séroprotekce: 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.

Děti ve věku 10-17 let

Dvě klinické studie hodnotily imunogenitu poloviční (0,25 ml) dávky a plné (0,5 ml) dospělé dávky u zdravých dětí ve věku 10 až 17 let. 21 dní po podání první dávky byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru			
	Poloviční dávka		Plná dávka	
	Celkový počet zařazených subjektů N=58 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=38 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=97 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=61 [95% CI]
Míra séroprotekce ¹	98.3% [90.8;100]	97.4% [86.2;99.9]	100% [96.3;100]	100% [94.1;100]
Míra sérokonverze ²	96.6% [88.1;99.6]	97.4% [86.2;99.9]	96.9% [91.2;99.4]	100% [94.1;100]
Faktor sérokonverze ³	46.7 [34.8;62.5]	67.0 [49.1;91.3]	69.0 [52.9;68.4]	95.8 [78.0;117.7]

¹míra séroprotekce: 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.

Děti ve věku 3 až 9 let

Další klinická studie u dětí ve věku 3 až 9 let očkovanych polovinou dospělé dávky (0,25 ml) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/California/7/2009(H1N1)v –varianta viru. 21 dní po očkování první dávkou byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009 (H1N1)v-varianta viru			
	3 – 5 let		6 – 9 let	
	Celkový počet zařazených subjektů N=30 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=27 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=30 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=29 [95% CI]
Míra séroprotekce ¹	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Míra sérokonverze ²	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	96,9% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Faktor sérokonverze ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹míra séroprotekce: 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 seropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

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

Děti ve věku 6 – 35 měsíců

V klinické studii u zdravých dětí ve věku 6 měsíců až 35 měsíců (ve skupinách dle věkového rozmezí od 6 až 11, 12 až 23 a 24 – 35 měsíců) 21 dní po podání první a druhé poloviční dávky pro dospělé (tj. 0,25 ml) byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru						
	6 – 11 měsíců			12 – 23 měsíců ⁴		24 – 35 měsíců ⁴	
	Po dávce 1	Po dávce 2	Po dávce 1	Po dávce 1	Po dávce 2	Po dávce 1	Po dávce 2
	Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]		Subjekty s negativními protilátkami před očkováním [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]		Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Míra séroprotekce ¹	100 % [80,5;100]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8;100]	100 % [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Míra sérokonverze ²	94,1 % [71,3; 99,9]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8;100]	100 % [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100% [80,5; 100]

Faktor sérokonverze ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]
----------------------------------	-------------------------	----------------------------	----------------------------	--------------------------	----------------------------	-------------------------	----------------------------

¹míra séroprotekce: 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.

⁴všechny subjekty s negativními protilátkami před očkováním

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

Analýza podskupiny 36 subjektů ve věku 6 měsíců až 35 měsíců ukázala, že 80,6 % mělo 4násobné zvýšení sérových virus neutralizačních protilátek 21 dní po první dávce (66,7 % z 12 subjektů ve věku 6 až 11 měsíců, 91,7 % z 12 subjektů ve věku 12 až 23 měsíců a 83,3 % z 12 subjektů ve věku 24 až 35 měsíců).

Imunitní odpověď na vakcínu Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Tři klinické studie hodnotily imunogenitu vakcíny Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1) u subjektů ve věku od 18 let v očkovacím schématu 0 a 21 dní.

Ve studii konzistence byla tvorba protilátek proti hemaglutininu (anti-HA) 21 dní a 6 měsíců po podání druhé dávky následující:

Protilátky anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005			
	18-60 let		>60 let	
	Den 42 N=1,488	Den 180 N=353	Den 42 N=479	Den 180 N=104
Míra sérokonverze ¹	91%	62%	76.8%	63.5%
Míra sérokonverze ²	91%	62%	76.4%	62.5%
Faktor sérokonverze ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹míra séroprotekce (t.j. podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$);

²míra sérokonverze (t.j. 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.

Dvacet jedna dní po podání druhé dávky mělo 4-násobné zvýšení sérových virus neutralizačních protilátek proti kmenu A/Indonesia/5/2005 94,4% subjektů ve věku 18-60 let a 80,4% subjektů ve věku nad 60 let.

V komparativní studii byla protilátková odpověď (anti-HA) u subjektů ve věku 18-64 let následující:

anti-HA protilátky	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005		
	Den 21 N=145	Den 42 N=145	Den 180 N=141
Míra sérokonverze ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Míra sérokonverze ²	42,1%	97,2%	54,6%
Faktor sérokonverze ³	4,5	92,9	5,6

¹míra séroprotekce (t.j. podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$);

²míra sérokonverze (t.j. 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.

Čtyřnásobné zvýšení titru sérových virus neutralizačních protilátek proti kmenu A/Indonesia/05/2005 mělo 76,6% subjektů v den 21, 97,9% subjektů v den 42 a 91,5% subjektů v den 180.

Zkřížené imunitní odpovědi vyvolané podáním verze vakcíny Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

V klinické studii konzistence bylo dosaženo 4-násobného zvýšení sérových neutralizačních protilátek proti kmenu A/Vietnam/1194/2004 u 65,5% subjektů ve věku 18-60 let a u 24,1% subjektů ve věku nad 60 let.

V další klinické studii byla anti-HA protilátková odpověď proti kmenu A/Vietnam/1194/2004 po podání verze vakcíny Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozeného od kmene A/Indonesia/5/2005 (H5N1) následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004		
	Den 21 N=145	Den 42 N=145	Den 180 N=141
Míra séroprotektce ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Míra sérokonverze ²	13,1%	62,1%	9,2%
Faktor sérokonverze ³	1,9	7,6	1,7

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

²míra sérokonverze (t.j. 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.

Čtyřnásobné zvýšení sérových virus neutralizačních protilátek proti kmenu A/Vietnam/1194/2004 bylo dosaženo u 44,7% subjektů ke dni 21 po podání první dávky, u 53,2% subjektů ke dni 42 a u 38,3% subjektů ke dni 180.

Informace z neklinických studií:

Schopnost vakcíny vyvolat ochranu proti homologním a heterologním kmenům byla hodnocena v neklinických studiích s kmenem A/Indonesia/05/05 (H5N1) za použití modelových testů na fretkách.

- Testy s homologním pandemickým kmenem H5N1 (A/Indonesia/5/05)

V tomto ochranném experimentu byly fretky (6 fretky ve skupině) intramuskulárně očkované kandidátní vakcínou obsahující tři různé dávky antigenu H5N1 (7,5; 3,8 a 1,9 μ g HA antigenu) se standardní nebo poloviční dávkou adjuvans AS03. V kontrolní skupině byly fretky očkované samotným adjuvans nebo vakcínou bez adjuvans (7,5 μ g HA). Fretky očkované vakcínou s kmenem H5N1 bez adjuvans nebyly chráněny před úmrtím, vykazovaly podobnou virovou nálož v plicích a vylučování viru v horních cestách dýchacích jako fretky očkované samotným adjuvans. Naproti tomu kombinace různých dávek H5N1 antigenu s adjuvans AS03 byla schopná ochránit před úmrtím, snížit virovou nálož v plicích a šíření viru po intratracheálním testu s homologním divokým kmenem viru H5N1. Sérologické testy naznačují přímou korelaci mezi titry HI a neutralizačních protilátek indukovaných očkovaním vakcínami pokud jde o ochranu zvířat ve srovnání s kontrolami očkovanými vakcínou obsahující pouze antigen nebo adjuvans.

- Testy s heterologním pandemickým kmenem H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

V tomto ochranném experimentu byly fretky (6 fretok ve skupině) intramuskulárně očkovány kandidátní vakcínou obsahující čtyři různé dávky antigenu H5N1 (3,75; 1,5; 0,6 a 0,24 µg HA) a poloviční dávku adjuvans AS03. Navíc byla jedna skupina šesti fretok očkována kandidátní vakcínou obsahující 3,75 µg z kmene H5N1 s plnou dávkou adjuvans AS03 a jedna kontrolní skupina zahrnovala fretky očkované vakcínou bez adjuvans (3,75 µg HA). Výsledky těchto heterologních provokačních testů naznačily 80,7%-100% ochranu pokud jde o všechny vakcíny s adjuvans ve srovnání se 43% ochranou u vakcín bez adjuvans, což prokazuje přínos adjuvans AS03.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané s verzí vakcínou Arepanrix obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1) neodhalily 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) žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lahvička se suspenzí:

Thiomersal

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan sodný (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

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

Adjuvans 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

12 měsíců.

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 - 8 °C).

Nesmí zmrznout.

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

6.5 Druh obalu a velikost 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 emulze se zátkou (butylpryž).

Objem vzniklý smísením 1 lahvičky se suspenzí (2,5 ml) a 1 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 Arepanrixu se skládá ze dvou kontejnerů:

Suspenze: multidávková lahvička obsahující antigen

Emulze: multidávková 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. V lahvičce se suspenzí může být pozorován bělavý sediment; tento sediment je normální fyzikální vzhled suspenze. Emulze je bělavého vzhledu.
2. Každá lahvička by se měla protřepat a vizuálně zkontrolovat zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice (jiné než bílý sediment popsany výše) a/nebo zda není změněn jejich vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu (včetně částic pryže ze zátky), je třeba vakcínu vyřadit.
3. Vakcína se smísí tak, že se obsah injekční lahvičky obsahující adjuvans natáhne do injekční stříkačky a přidá se do injekční lahvičky obsahující antigen.
4. Po přidání adjuvans do antigenu se směs musí důkladně protřepat. Smíšená vakcína je bělavá emulze. Pokud jsou pozorovány jiné změny, je třeba vakcínu vyřadit.
5. Objem injekční lahvičky přípravku Arepanrix po smísení je alespoň 5 ml. Vakcína by měla být podávána v souladu s dávkovacím doporučením (viz bod 4.2).
6. 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.
7. Jednotlivé dávky vakcíny, buď 0,5 ml (plná dávka), nebo 0,25 ml (poloviční dávka), jsou odebírány do injekční stříkačky a podávají se intramuskulárně.
8. 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.

Všechny nepoužitý 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, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23/03/2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ SARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**
- C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI**

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

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

IB Biomedical Corporation of Quebec prodává pod názvem
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Canada G1P 4R8

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

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

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

- Držitel rozhodnutí o registraci souhlasí s členskými státy, že podnikne opatření umožňující označení a dohledatelnost pandemické vakcíny A/H1N1 podané každému očkovanému jedinci, a to za účelem minimalizace chyb v léčbě a pomoci očkovaným jedincům a zdravotnickým pracovníkům v hlášení nežádoucích účinků. Držitel rozhodnutí o registraci by měl sledovat situaci s jinými pandemickými vakcínami dodávanými do zemí EU pokud jde o možné náznaky padělání.
- Držitel rozhodnutí o registraci souhlasí s členskými státy, že zajistí způsob umožňující očkovaným jedincům a zdravotnickým pracovníkům trvalý přístup k aktualizovaným informacím týkajícím se vakcíny Arepanrix.
- Držitel rozhodnutí o registraci souhlasí s členskými státy, že zajistí sdělení cílené na zdravotnické pracovníky, týkající se následujících bodů:
 - Správný způsob přípravy vakcíny před jejím podáním.
 - Nežádoucí účinky, které je třeba přednostně hlásit, např. smrtelné nebo život ohrožující nežádoucí účinky, neočekávané závažné nežádoucí účinky, nežádoucí příhody zvláštního zájmu (AESI).

- Prvky minimálních údajů, které budou zahrnovat název, výrobce vakcíny a číslo šarže, musí být zaneseny do bezpečnostních zpráv jednotlivých případů, aby bylo zajištěno hodnocení a identifikace vakcíny podané jednotlivým očkováným osobám.
- Způsob hlášení nežádoucích účinků, pokud byl stanoven zvláštní ohlašovací systém.

• DALŠÍ PODMÍNKY

Úřední propouštění šarží: podle článku 114 Směrnice 2001/83/ES ve znění pozdějších předpisů bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

Farmakovigilanční systém

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že farmakovigilanční systém, jak je popsán ve verzi 3.05 (ze září 2009) v Modulu 1.8.1 Žádosti o registraci přípravku, je zavedený a funkční před uvedením přípravku na trh a po celou dobu, kdy je přípravek používán.

Předkládání PSUR v období pandemie chřipky:

V období pandemické situace nebude frekvence předkládání periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti stanovena v článku 24 Nařízení (ES) č. 726/2004 dostačující ke sledování bezpečnosti pandemické vakcíny, kdy se během krátké doby očekávají vysoké hladiny expozice. Taková situace si vyžaduje rychlé oznamování informací o bezpečnosti, které mohou mít největší důsledky pro rovnováhu mezi rizikem a přínosem očkování během pandemie. Včasná analýza souhrnu informací o bezpečnosti, provedená na základě rozsahu expozice, bude klíčová pro regulační rozhodnutí a pro ochranu očkované populace. Držitel rozhodnutí o registraci bude předkládat měsíční periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti v časových intervalech, ve formátu a s obsahem, jak je definováno v “Doporučení CHMP k farmakovigilančnímu plánu jako součást Plánu řízení rizik”, který je třeba předložit s žádostí o registraci pandemické vakcíny proti chřipce (EMA/359381/2009), a v jeho pozdějších aktualizacích.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje provádět studie a související farmakovigilanční aktivity podrobně uvedené ve Farmakovigilančním plánu v souladu s verzí 4 Plánu řízení rizik (RMP) (z ledna 2010) uvedeného v v Modulu 1.8.2. Žádosti o registraci přípravku a všech následujících aktualizací RMP odsouhlasených CHMP.

C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci je povinen ve stanoveném termínu dokončit následující program studií, jejichž výsledky budou tvořit základ průběžného hodnocení poměru prospěchu a rizika.

Oblast	Popis	Termíny dodání
Kvality	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že nepustí připravené šarže do té toby, než budou schválena předložená validační data týkající se výroby vakcíny a procesu plnění (RP#7Q5)	31.ledna 2010
Kvality	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje snížit maximálně o 20 % obsah HA pokud jde o léčivou látku a jakmile budou dostupna další data pro H1N1 znovu zhodnotí obsah HA (dostupnost Q1 RR#13)	26.února 2010
Klinické	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že poskytne zkrácené zprávy k následujícím studiím u dětí ve studii Q-Pan H1N1-003 (6 měsíců-8 let k určení	

	dávky) - zkrácenou zprávu po dávce 1 části 1, data imunogenity, vyžádané a nevyžádané nežádoucí účinky) - zkrácenou zprávu po dávce 2 části 1 a 2, data imunogenity, vyžádané a nevyžádané nežádoucí účinky)	5.května 2010 4.června 2010
Klinické	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že poskytne zkrácené zprávy k následujícím studiím u dospělých: Studie Q-Pan H1N1-001 zkrácená zpráva po dávce 1 a po dávce 2 (≥ 18 let k určení dávky, adjuvovaná vakcína vs neadjuvovaná)	30.dubna 2010
Klinické	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že poskytne zkrácenou zprávu k následujícím studiím u dospělých: Studie Q-Pan H1N1-019 (18-60 let, TIV efekt a současné podání) - zkrácenou zprávu po dávce 3 (imunogenita & vyžádané a nevyžádané nežádoucí účinky)	4.června 2010
Klinické	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že poskytne zkrácenou zprávu k následujícím studiím u dětí Studie Q-Pan H1N1-031 (9-17 let, bezpečnost/imunogenita) - zkrácená zpráva po dávce 1 & po dávce 2 (imunogenita & vyžádané a nevyžádané nežádoucí účinky)	4.června 2010
Klinické	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že poskytne zkrácenou zprávu k následujícím studiím u dětí Studie Q-Pan H1N1-032 (2-5 měsíců, bezpečnost/imunogenita) - zkrácená zpráva po dávce 1 & po dávce 2 (imunogenita & vyžádané a nevyžádané nežádoucí účinky)	8.července 2010 (v závislosti na zařazování subjektů a dostupnosti dat)
Farmakovigilance	Držitel rozhodnutí o registraci provede s vakcínou Arepanrix prospektivní a retrospektivní studii bezpečnosti s kohortou nejméně 9 000 očkovaných pacientů v souladu s protokolem předloženým v Plánu řízení rizik. Prozatímní a konečné výsledky budou podány do jednoho týdne poté co budou dostupné.	Popis časových údajů v RMP <u>Prospektivní studie:</u> zahájena 23.října 2009; první dostupné výsledky v únoru 2010. <u>Retrospektivní studie:</u> bude zahájena v únoru 2010; předběžné výsledky v dubnu.
Farmakovigilance	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že poskytne výsledky studie z registru studií těhotných	Výsledky, včetně

	provedených s vakcínou Arepanrix.	předběžných dat budou poskytnuty v rámci (zkráceného) PSURu.
Farmakovigilance	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje podporovat probíhající studie účinnosti s vakcínou Arepanrix a dodat výsledky jeden týden po jejich obdržení.	Výsledky předloženy do 1 týdne po obdržení dat Studie byla zahájena v říjnu 2009; konečná zpráva se očekává v dubnu 2010
Farmakovigilance	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že podpoří poregistrační studii u imunokompromitovaných subjektů (dospělí s HIV) provedenou PCIRN (Public Health Agency of Canada - Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) a dodá výsledky.	Poskytovat informace o průběhu a dostupných výsledcích včetně všech předběžných analýz v rámci (zkráceného) PSURu.
Farmakovigilance	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje ustanovit mechanismy k rychlému vyšetření informací s možným vlivem na rovnováhu rizika-přínosu této vakcíny. Držitel rozhodnutí o registraci by měl poskytnout informace o důležitých databázích a být připraven k rychlému vyšetření informací s možným vlivem na rovnováhu rizika-přínosu této vakcíny. Podrobnosti týkající se databází (např. zdroj dat, charakteristika dat, možné analýzy) musí být hlášeny.	Do 1 měsíce od rozhodnutí Komise týkající se registrace EMEA schválí popis a důvěryhodnost těchto zdrojů, aby mohly být provedeny dodatečné studie hodnotící aktuální přínosy a rizika.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

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

Arepanrix, suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze
Pandemická vakcína proti chřipce (H1N1) (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/California/7/2009 (H1N1)v- varianta kmene (X-179A) 3,75 mikrogramu*

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

* haemagglutininum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Thiomersal

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan sodný (Na_2HPO_4)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH_2PO_4)

Chlorid draselný (KCl)

Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze

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** 0,5 ml vakcíny

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intramuskulárnímu podání.

Před použitím protřepat.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Suspenze a emulze se musí před podáním smísit.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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 TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, 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/1/10/624/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Přípavek již není registrován

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arepanrix, suspenze pro přípravu injekční emulze
Pandemická vakcína proti chřipce (H1N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans)
i.m.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen* ekvivalentní
3,75 mikrogramu haemagglutininum/dávka
* Antigen A/California/7/2009 (H1N1)v- varianta kmene (X-179A)

3. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Thiomersal, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, Dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid draselný, voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST 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

K intramuskulárnímu podání.
Před použitím protřepat.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Suspenze se před podáním musí smísit pouze s emulzí adjuvans.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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 TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/624/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

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 (ADJUVANS)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Arepanrix, emulze pro přípravu injekční emulze

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 VELIKOST BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intramuskulárnímu podání.
Před použitím protřepat.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Emulze se před podáním musí smísit pouze se suspenzí antigenu.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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 TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GSK Biologicals, Rixensart - Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/624/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

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**INJEKČNÍ LAHVIČKA SE SUSPENZÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Arepanrix, suspenze antigenu
Pandemická vakcína proti chřipce
A/California/7/2009 (H1N1)v- varianta kmene (X-179A)
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před podáním se musí smísit s emulzí adjuvans.

3. POUŽITELNOST

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

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

Uchovávejte při teplotě 2°C - 8°C, chraňte před mrazem, chraňte před světlem.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S EMULZÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Arepanrix, emulze adjuvans
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před podáním se musí smísit se suspenzí antigenu.

3. POUŽITELNOST

Použ. do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml

6. JINÉ

Uchovávejte při teplotě 2°C - 8°C, chraňte před mrazem, chraňte před světlem.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Arepanrix suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze.

Pandemická vakcína proti chřipce (H1N1) (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans)

Nejaktuálnější informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než budete očkováni touto vakcínou.

- Příbalovou informaci si uschovejte. Je možné, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo sestry.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Arepanrix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost předtím, než budete očkováni vakcínou Arepanrix
3. Jak se Arepanrix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Arepanrix uchovávat
6. Další informace

1. Co je přípravek Arepanrix a k čemu se používá

Arepanrix je vakcína určená k prevenci onemocnění pandemickou chřipkou.

Pandemická chřipka je typ chřipky, který se vyskytuje po několika desetiletích a který se rychle šíří po celém světě. Symptomy (příznaky) pandemické chřipky jsou podobné příznakům obyčejné chřipky, ale jsou obvykle mnohem závažnější.

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

Jako u ostatních vakcín, Arepanrix nemusí plně chránit všechny osoby, které byly očkovány.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Arepanrix používat

Neužívejte Arepanrix:

- jestliže jste dříve měl/a nějakou náhlou život ohrožující alergickou reakci na jakoukoliv složku obsaženou v Arepanrixu (jsou uvedeny na konci této příbalové informace) nebo na kteroukoli z následujících látek, které se zde mohou vyskytovat ve stopovém množství: na vaječnou a kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd nebo na deoxycholát sodný. Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok tváře nebo jazyka. Za pandemické situace však může být vhodnější Vám vakcínu podat a zajistit, aby v případě výskytu alergické reakce byla okamžitě k dispozici vhodná lékařská péče.

Pokud si nejste jisti, poraďte před očkováním se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Arepanrix je zapotřebí:

- jestliže jste měl/a nějakou alergickou reakci jinou než náhlou život ohrožující alergickou reakci na jakoukoliv složku obsaženou v této vakcíně, na thiomersal, na vaječnou a kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd nebo na deoxycholát sodný. (Viz bod 6. Další informace).
- 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, než se budete cítit lépe. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být problém, ale je na Vašem lékaři nebo zdravotní sestře, aby zvažil/a, jestli byste mohl (*zda můžete*) být očkován/a vakcínou Arepanrix.
- Jestliže máte oslabenou imunitní odpověď (jako například v důsledku léčby imunosupresivy, např. léčba kortikosteroidy nebo chemoterapie při nádorovém onemocnění),
- jestliže se máte podrobit krevnímu testu za účelem zjištění infekce některými typy virů. V několika prvních týdnech po očkování vakcínou Arepanrix nemusí být výsledky těchto testů správné. Informujte lékaře, který požaduje tyto testy, že Vám byl nedávno podán Arepanrix.

V kterémkoli z těchto případů INFORMUJTE SVÉHO LÉKAŘE NEBO ZDRAVOTNÍ SESTRU, protože očkování nemusí být doporučeno nebo může být odloženo.

Jestliže bylo Vaše dítě očkováno, měli 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).

Informujte, prosím, svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže trpíte poruchou krvácení nebo se Vám dělají snadno podlitiny.

Užívání dalších léčivých přípravků

Prosím, informujte svého lékaře nebo sestru o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu nebo jestli jste se v nedávné době podrobil/a jinému očkování.

Vakcína Arepanrix může být podána současně s vakcínou proti sezónní chřipce, která neobsahuje adjuvans.

Osoby, které byly očkovány neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce mohou být očkovány vakcínou Arepanrix v intervalu alespoň tři týdny.

Údaje o současném podávání vakcíny Arepanrix s jinými vakcínami nejsou k dispozici, taktéž nejsou žádné informace po podání vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu s žádnými vakcínami než neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce. Avšak, pokud by to však bylo nevyhnutelné, měly by být vakcíny aplikovány do různých končetin. Je třeba si uvědomit, že v takových případech mohou být nežádoucí účinky výraznější.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře v případě, že jste těhotná, nebo pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo pokud těhotenství plánujete. Měla byste se svým lékařem poradit, zda Vám může být Arepanrix podán.

Pokud kojíte, vakcína Vám může být podána.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé z účinků uvedených v bodě 4. „Možné nežádoucí účinky” mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Arepanrix

Tato vakcína obsahuje thiomersal jako konzervační prostředek, který u Vás může vyvolat alergickou reakci. Sdělte svému lékaři, pokud máte jakoukoli známou alergii.

Tento léčivý přípravek 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 přípravek Arepanrix používá

Vakcínu Vám aplikuje Váš lékař nebo zdravotní sestra v souladu s národními doporučeními.

Vakcína Vám bude aplikována formou injekce do svalu (obvykle do horní části paže).

Dospělí (včetně seniorů) a děti ve věku 10 let a více

Bude Vám podána jedna dávka vakcíny (0,5 ml).

Omezené údaje z klinických studií s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu naznačují, že jedna dávka může být dostačující. Pokud by Vám měla být podána druhá dávka, časový odstup mezi první a druhou dávkou by měl být alespoň tři týdny.

Děti od 6 měsíců do 9 let

Bude podána dávka (0,25 ml) vakcíny.

Pokud se očkuje druhou dávkou 0,25 ml, tato má být podána minimálně tři týdny po první dávce.

Děti mladší 6 měsíců

V této věkové skupině se očkování v současné době nedoporučuje.

Pokud je jako první dávka podána vakcína Arepanrix, doporučuje se, aby očkovací schéma bylo dokončeno vakcínou Arepanrix (a ne jinou vakcínou proti H1N1 viru chřipky)

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i Arepanrix nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během očkování se mohou objevit alergické reakce, které mohou ve vzácných případech vést až k šoku. Lékaři jsou si této možnosti vědomi a mají pro tyto případy připravenou pohotovostní léčbu.

Četnost výskytu níže uvedených možných nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

Velmi časté (mohou postihnout více jak 1 očkovaného jedince z 10)

Časté (mohou postihnout 1 až 10 očkovaných jedinců z 100)

Méně časté (mohou postihnout 1 až 10 očkovaných jedinců z 1 000)

Vzácné (mohou postihnout 1 až 10 očkovaných jedinců z 10 000)

Velmi vzácné (mohou postihnout méně jak 1 očkovaného jedince z 10 000)

Nežádoucí účinky uvedené níže se objevily během klinických studií s vakcínou Arepanrix (H5N1) u dospělých, včetně seniorů. V klinických studiích měla většina nežádoucích účinků mírný průběh a krátké trvání. Nežádoucí účinky jsou obecně podobné těm, které se vyskytují při očkování vakcínou proti sezónní chřipce.

V klinických studiích u dospělých, včetně starších pacientů a dětí ve věku 10 až 17 let očkovaných podobnou vakcínou (H1N1) byly též pozorovány tyto nežádoucí účinky s podobnou četností výskytu s výjimkou zarudnutí (méně časté u dospělých a časté u starších osob) a horečky (méně časté u dospělých a starších pacientů). Gastrointestinální příznaky a svalový třes se vyskytly ve zvýšené míře u dětí ve věku 10 až 17 let. U dětí ve věku 3-9 let po prvním očkování polovinou dospělé dávky podobné vakcíny (H1N1) byl výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s nežádoucími účinky hlášenými u dospělých, s výjimkou svalového třesu, pocení a gastrointestinálních příznaků, které byly hlášeny ve

vyšší míře u dětí ve věku 3 až 9 let. Navíc, u dětí ve věku 3 až 5 let byla velmi často hlášena ospalost, podrážděnost a nechutenství.

Velmi časté:

- Bolest v místě vpichu injekce
- Bolest hlavy
- Únava
- Bolesti svalů, bolesti kloubů

Časté:

- Zarudnutí a otok v místě vpichu injekce
- Horečka
- Pocení
- Svalový třes
- Průjem, pocit nevolnosti

Méně časté:

- Reakce v místech vpichu injekce jako podlitina, tvrdá bulka, svědění, pocit tepla
- Zduření místních uzlů v podpaždí
- Závratě
- Celkový pocit nevolnosti
- Neobvyklá slabost
- Pocit nevolnosti, bolest žaludku, poruchy trávení
- Poruchy spánku
- Brnění nebo pocit necitlivosti rukou nebo nohou
- Dušnost
- Bolesti na hrudi
- Svědění, vyrážka
- Bolesti zad nebo krku, svalová ztuhlost, spazmus svalů, bolest končetin, tj. nohou nebo rukou

Mnohem častěji se u dětí ve věku 6 – 35 měsíců po podání poloviční dávky pro dospělé (0,25 ml) podobné vakcíny (H1N1) vyskytuje horečka a podrážděnost ve srovnání s dětmi ve věku 3 – 9 let, kterým byla podána poloviční dávka (0,25 ml) podobné vakcíny (H5N1) pro dospělé.

U dětí ve věku 6-35 měsíců, které obdržely dvě dávky 0,25 ml (poloviční dávka pro dospělé) byly nežádoucí účinky po druhé dávce více intenzivní, zvláště horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), která se objevila velmi často.

Tyto nežádoucí účinky obvykle odezní bez léčby během 1 - 2 dnů. Pokud by přetrvávaly, **PORAĎTE SE SE SVÝM LÉKAŘEM.**

Během postmarketingového sledování podobné vakcíny (H1N1) se objevily nežádoucí účinky uvedené níže. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout při očkování vakcínou Arepanrix.

- Alergické reakce vedoucí k nebezpečnému poklesu krevního tlaku, který pokud není léčen, může vést k šoku. Lékaři jsou si této možnosti vědomi a mají pro tyto případy připravenou pohotovostní léčbu.
- Celkové kožní reakce včetně otoků tváře a kopřivky (vyrážka).
- Záchvaty vzhledem k horečce.

Nežádoucí účinky uvedené níže se mohou objevit během několika dní nebo týdnů po očkování vakcínami proti chřipce, kterými se očkuje pravidelně každý rok. Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit i u vakcíny Arepanrix.

Vzácné:

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

Velmi vzácné:

- Vaskulitida (zánět krevních cév, který může vést ke kožním vyrážkám, bolestem kloubů a poškození ledvin)
- Neurologické poruchy jako jsou encefalomyelitida (zánět centrální nervové soustavy), neuritida (zánět nervů) a typ paralýzy známý jako syndrom Guillain-Barré

Pokud se kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků vyskytne, sdělte to neprodleně svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud zaznamenáte jakékoli nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to, prosím, svému lékaři.

5. Jak přípravek Arepanrix uchovávat

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Před smísením vakcín:

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

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

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

Chraňte před mrazem.

Po smísení složek vakcín:

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

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Další informace

Co Arepanrix obsahuje

- **Léčivá látka:**

Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen* ekvivalentní:

A/California/7/2009 (H1N1)v- varianta kmene (X-179A)3,75 mikrogramu** v 1 dávce 0,5 ml

* připraveno ve vejcích

** hemaglutininu

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

- **Adjuvans:**

Vakcína obsahuje 'adjuvans' (AS03), které zlepšuje odpověď organismu na očkování. Toto adjuvans obsahuje skvalen (10,68 miligramu), DL- α - tokoferol (11,86 miligramu) a polysorbát 80 (4,85 miligramu).

- **Ostatní pomocné látky:**

Dalšími pomocnými látkami jsou: thiomersal, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid draselný, voda na injekci.

Jak Arepanrix vypadá a co obsahuje toto balení

Suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze

Suspenze je průhledná až bílá opalescentní suspenze, může obsahovat mírný sediment.

Emulze je bělavá homogenní tekutina.

Před podáním se obě složky vakcíny musí smísit. Rekonstituovaná vakcína je bělavá emulze.

Jedno balení Arepanrixu obsahuje:

- jedno balení obsahující 50 injekčních lahviček s 2,5 ml suspenze (antigen)
- dvě balení obsahující 25 injekčních lahviček s 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 tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
София 1408
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

Polska

GlaxoSmithKline A.E.B.E
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) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

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

Portugal

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FL.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
recepia.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)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Arepanrix byl registrován jako „podmíněná registrace”.
Znamená to, že je více informací k tomuto přípravku. Evropská léková agentura (EMA) bude každoročně hodnotit nové informace a tato příbalová informace bude v případě potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Balení vakcíny Arepanrix se skládá ze dvou kontejnerů:

Suspence: multidávková lahvička obsahující antigen
Emulze: multidávková 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 suspension (antigen) měla nechat vytemperovat na pokojovou teplotu. V lahvičce se suspenzí může být pozorován bělavý sediment; tento sediment je součástí normálního fyzikálního vzhledu suspension. Emulze je bělavého vzhledu.
2. Každá lahvička by se měla protřepat a vizuálně zkontrolovat zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn jejich vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu (včetně částic pryže ze zátky), je třeba vakcínu vyřadit.
3. Vakcína se smísí tak, že se obsah injekční lahvičky obsahující adjuvans natáhne do injekční stříkačky a přidá se do injekční lahvičky obsahující antigen.
4. Po přidání adjuvans do antigenu se směs musí důkladně protřepat. Smíšená vakcína je bělavá emulze. Pokud jsou pozorovány jiné změny, je třeba vakcínu vyřadit.
5. Objem injekční lahvičky přípravku Arepanrix po smísení je alespoň 5 ml. Vakcína by měla být podávána v souladu s dávkovacím doporučením (viz bod 3 "Jak se Arepanrix podává").
6. 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.
7. jednotlivé dávky vakcíny, buď 0,5 ml (plná dávka), nebo 0,25 ml (poloviční dávka), jsou odebírány do injekční stříkačky a podávají se intramuskulárně.
8. 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.

Vakcína nesmí být nikdy aplikována do žíly.

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