

imunokompromitovaných subjektů a pacientů s chronickým onemocněním je podobný bezpečnostnímu profilu zdravých subjektů.

- Postmarketingové sledování

Studie pandemického pozorování s přípravkem Celvapan (H1N1)v

Povaha nežádoucích účinků pozorovaných v observační studii bezpečnosti zahrnující 3 216 subjektů ve věku od 6 měsíců do 60 let a starších byla konzistentní s povahou účinků pozorovaných v jiných klinických studiích u dospělých a dětí. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v kategorii s vyšší četností než v jiných klinických studiích:

Dospělí ve věku 18 let a starší:

Velmi časté: bolest v místě injekce, zarudnutí v místě injekce, bolest svalů

Méně časté: onemocnění podobající se chřipce

Děti a dospívající ve věku 5 až 17 let:

Velmi časté: únava, bolest hlavy

Méně časté: kašel

Děti ve věku 6 měsíců až 5 let:

Velmi časté: zarudnutí v místě injekce, ospalost, podrážděnost, zvrácnání a chuti k jídlu, pláč

Celvapan (H1N1)v

Při postmarketingovém sledování u dospělých a dětí po aplikaci přípravku Celvapan (H1N1)v byly zaznamenány následující nežádoucí účinky.

Četnost výskytu těchto nežádoucích účinků není známa.

Poruchy imunitního systému

Anafylaktická reakce*, Přecitlivělost*

Poruchy nervového systému:

Febrilní křeč

Hypoestezie

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Angioedém

*Podobné reakce se vyskytly u respirační tísně, hypotenze, tachykardie, tachypnoe, cyanózy, pyrexie, zrudnutí, angioedému a kopřivky

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Bolest v končetině (ve většině případů zaznamenáno jako bolest paže v místě injekce)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Onemocnění podobající se chřipce

Trivalentní vakcíny proti sezónní chřipce

V rámci postmarketingového sledování trivalentních vakcín proti sezónní chřipce vyrobených na vejcích byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky:

Méně časté:

Generalizované kožní reakce

Vzácné:

Neuralgie, parestézie, přechodná trombocytopenie.

Velmi vzácné:

Vaskulitida s přechodným postižením ledvin.

Neurologické poruchy, jako např. encefalomyelitida, neuritida a syndrom Guillain-Baré

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 J07BB01

Klinické studie s přípravkem Celvapan (H1N1)v v současné době ukazují následující:

- Údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po podání dvou dávek přípravku Celvapan (H1N1)v zdravým dospělým ve věku 18 let a starším.
- Údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po podání dvou dávek přípravku Celvapan (H1N1)v zdravým dětem ve věku 6 měsíců až 17 let.

Klinické studie, ve kterých byla verze přípravku Celvapan obsahující HA odvozený z viru A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) podávána v den 0 a v den 21, ukazuje následující:

- Údaje o bezpečnosti a imunogenitě u zdravých dospělých, včetně starších osob.
- Údaje o bezpečnosti a imunogenitě u speciálních rizikových skupin (imunokompromitovaných a chronicky nemocných).

Imunitní odpověď na virus A/California/07/2009(H1N1)v

Imunogenita vakcíny obsahující 7,5 µg neadjuvantního HA odvozeného od kmene A/California/07/2009 (H1N1)v byla hodnocena v klinických studiích na dospělých ve věku 18 let a starších (N = 200), na dětech a dospívajících ve věku 3 až 17 let (N = 102) a u kojenců a malých dětí ve věku 6 až 35 měsíců (N = 68) při očkování dle schématu 0, 21.

Dospělí ve věku 18 let a starší

Po očkování byla míra séroprotektce, sérokonverze a faktor sérokonverze pro protilátku anti-HA měřenou jednoduchou radiální hemolýzou (SRH) u dospělých ve věku 18 až 59 let a u osob starších 60 let následující:

Test SRH	Všechny subjekty		Séronegativní subjekty se základní hodnotou ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dní po		21 dní po	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
18 až 59 let	N = 99		N = 33	
Míra séroprotektce*	75,8% (66,1; 83,8)	80,8% (71,7; 88,0)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Míra sérokonverze**	64,6% (54,4; 74,0)	70,7% (60,7; 79,4)	69,7% (51,3; 84,4)	78,2% (61,1; 91,0)
Faktor sérokonverze***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
≥ 60 let	N = 101		N = 22	
Míra séroprotektce*	76,2% (66,7; 84,1)	82,2% (73,3; 89,1)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Míra sérokonverze**	28,7% (20,1; 38,6)	35,6% (26,4; 45,8)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Faktor sérokonverze***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

* plocha SRH $> 25 \text{ mm}^2$

** plocha SRH $> 25 \text{ mm}^2$ pokud byl základní vzorek negativní nebo 50% zvýšení plochy SRH, pokud byl základní vzorek $> 4 \text{ mm}^2$

*** zvýšení geometrického průměru

Po očkování byl poměr subjektů s titry neutralizačních protilátek ≥ 40 , míra séroprotektce, sérokonverze a faktor sérokonverze měřené mikroneutralizačním testem (MN) u dospělých ve věku 18 až 59 let a u osob starších 60 let následující:

Test MN	Všechny subjekty		Séronegativní subjekty se základní hodnotou ($< 1:10$)	
	21 dní po		21 dní po	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
18 až 59 let	N = 100		N = 39	
Míra séroneutralizace*	87,0% (78,8; 92,9)	98,0% (92,9; 99,8)	74,4% (57,9; 87,0)	97,4% (86,2; 99,9)
Míra sérokonverze**	80,0% (70,8; 87,3)	86,9% (78,6; 92,8)	84,6% (69,5; 94,1)	97,4% (86,2; 99,9)
Faktor sérokonverze***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
≥ 60 let	N = 101		N = 34	
Míra séroneutralizace*	70,3% (60,4; 79,0)	82,2% (73,3; 89,1)	55,9% (37,9; 72,8)	76,3% (59,8; 88,6)
Míra sérokonverze**	55,4% (45,2; 65,3)	71,3% (61,4%; 79,9)	73,5% (55,6; 87,1)	94,7% (82,3; 99,4)
Faktor sérokonverze***	5,0 (3,8; 6,6)	7,6 (5,9; 9,9)	7,1 (4,4; 11,3)	15,0 (10,1; 22,2)

* titer MN $\geq 1:40$

** > 4 násobné zvýšení titru MN

*** zvýšení geometrického průměru

Výsledky měření perzistence protilátek anti-HA po dobu 180 dnů po první vakcinaci pomocí jednoduché radiální hemolýzy (SRH) a mikroneutralizačního testu (MN) u dospělých ve věku 18 až 59 let a u osob starších 60 let shrnuje následující tabulka:

Perzistence protilátek	Všechny subjekty		Séronegativní subjekty se základní hodnotou (< 1:10)	
	Den 181		Den 181	
	SRH	MN	SRH	MN
18 až 59 let	N = 98	N = 98	N = 33	N = 32
Míra séroprotektce / séroneutralizace*	80,6 % (71,4; 87,9)	94,9 % (88,5; 98,3)	78,8 % (61,1; 91,0)	90,6 % (75,0; 98,0)
Míra sérokonverze**	68,4 % (58,2; 77,4)	83,7 % (74,8; 90,4)	78,8 % (61,1; 91,0)	96,9 % (83,8; 99,9)
Faktor sérokonverze***	3,6 (2,9; 4,4)	15,0 (11,0; 20,4)	8,0 (5,7; 11,4)	30,0 (17,3; 50,8)
≥ 60 let	N = 101	N = 101	N = 22	N = 24
Míra séroprotektce / séroneutralizace*	80,2 % (71,1; 87,5)	79,2 % (68,9; 85,8)	59,1 % (36,4; 79,3)	66,7 % (44,7; 84,4)
Míra sérokonverze**	30,7 % (21,9; 40,7)	54,5 % (44,2; 64,4)	59,1 % (36,4; 79,3)	83,3 % (62,6; 95,3)
Faktor sérokonverze***	1,8 (1,5; 2,1)	4,6 (3,7; 5,7)	4,5 (2,9; 7,3)	8,9 (5,6; 14,0)

* oblast SRH > 25 mm²; titr MN ≥ 1:40;

** oblast SRH > 25 mm², pokud je základní hodnota vzorku negativní, nebo 50% vzestup v oblasti SRH, pokud je základní hodnota vzorku > 4 mm²; > 4násobný nárůst titru MN;

*** nárůst geometrického průměru

Děti a dospívající (3 – 17 let)

Míra séroprotektce, sérokonverze a faktor sérokonverze pro protilátku anti-HA měřenou jednoduchou radiální hemolýzou (SRH) byla u dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let následující:

Test SRH	Všechny subjekty		Séronegativní subjekty se základní hodnotou (≤ 4 mm ²)	
	21 dní po		21 dní po	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
3 až 8 let	N = 51		N = 31	
Míra séroprotektce*	51,0% (36,6; 65,2)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Míra sérokonverze**	47,1% (32,9; 61,5)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Faktor sérokonverze***	3,5 (2,5; 4,9)	8,6 (6,6; 11,3)	5,8 (3,9; 8,8)	15,0 (12,4; 18,1)
9 až 17 let	N = 50		N = 29	
Míra séroprotektce*	80,0% (66,3; 90,0)	88,0% (75,7; 95,5)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Míra sérokonverze**	74,0% (59,7; 85,4)	84,0% (70,9; 92,8)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Faktor sérokonverze***	6,8 (5,0; 9,2)	8,9 (6,6; 11,9)	9,8 (6,9; 14,0)	13,8 (10,3; 18,4)

* plocha SRH > 25 mm²

** plocha SRH > 25 mm² pokud byl základní vzorek negativní, nebo 50% zvýšení plochy SRH, pokud byl základní vzorek > 4 mm²

*** zvýšení geometrického průměru

Po očkování byl poměr subjektů s titry neutralizačních protilátek ≥ 40 , míra sérokonverze a faktor sérokonverze měřené mikroneutralizačním testem (MN) u dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let následující:

Test MN	Všechny subjekty		Séronegativní subjekty se základní hodnotou (< 1:10)	
	21 dní po		21 dní po	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
3 až 8 let	N = 51		N = 47	
Míra séroneutralizace*	84,3% (71,4; 93,0)	100,0% (93,0; 100,0)	83,0% (69,2; 92,4)	100,0% (92,5; 100,0)
Míra sérokonverze**	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	93,6% (82,5; 98,7)	100,0% (92,5; 100,0)
Faktor sérokonverze***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (9,7; 18,8)	163,2 (131,1; 215,7)
9 až 17 let	N = 51		N = 34	
Míra séroneutralizace*	94,1 % (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	91,2% (76,3; 98,1)	100,0% (89,7; 100,0)
Míra sérokonverze**	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)
Faktor sérokonverze***	33,3 (22,2; 50,0)	115,6 (87,4; 152,8)	29,2 (17,9; 47,7)	137,5 (99,5; 189,9)

* titr MN $\geq 1:40$

** > 4násobné zvýšení titru MN

*** zvýšení geometrického průměru

Výsledky měření perzistence protilátek anti-HA po dobu 180 dnů a 360 dnů po první vakcinaci pomocí jednoduché radiální hemolýzy (SRH) a mikroneutralizačního testu (MN) u dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let byly následující:

Perzistence protilátek	Den 180		Den 361	
	SRH	MN	SRH	MN
9 až 17 let	N = 50		N = 29	
Míra séroprotektce / séroneutralizace*	98,0 % (89,9; 99,9)	100 % (92,5; 100,0)	96,6 % (82,2; 99,9)	88,9 % (70,8; 97,6)
Míra sérokonverze**	92,0 % (80,8; 97,8)	100 % (92,5; 100,0)	93,1 % (77,2; 99,2)	96,3 % (81,0; 99,9)
Faktor sérokonverze***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
3 až 8 let	N = 51		N = 33	
Míra séroprotektce / séroneutralizace*	79,6 % (65,7; 89,8)	100 % (92,5; 100,0)	54,5 % (36,4; 71,9)	100 % (88,8; 100,0)
Míra sérokonverze**	77,6 % (63,4; 88,2)	100 % (92,5; 100,0)	57,6 % (39,2; 74,5)	96,8 % (83,3; 99,9)
Faktor sérokonverze***	5,6 (4,5; 7,1)	59,5 (45,1; 78,3)	4,5 (3,4; 6,1)	26,5 (18,5; 37,9)

* oblast SRH > 25 mm²; titr MN $\geq 1:40$

** oblast SRH > 25 mm², pokud je základní hodnota vzorku negativní, nebo 50% vzestup v oblasti SRH, pokud je základní hodnota vzorku > 4 mm²; > 4násobný nárůst titru MN

*** nárůst geometrického průměru

Kojenci a děti ve věku 6 – 35 měsíců

Míra séroprotektce, sérokonverze a faktor sérokonverze pro protilátku anti-HA měřenou jednoduchou radiální hemolýzou (SRH) byla u dětí ve věku 6 až 35 měsíců následující:

Test SRH	Všechny subjekty		Séronegativní subjekty se základní hodnotou ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dní po		21 dní po	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
6 až 11 měsíců	N = 19		N = 15	
Míra séroprotektce*	31,6 % (12,6; 56,6)	78,9 % (54,4; 93,9)	33,3 % (11,8; 61,6)	80,0 % (51,9; 95,7)
Míra sérokonverze**	31,6 % (12,6; 56,6)	84,2 % (60,4; 96,6)	33,3 % (11,8; 61,6)	80,0 % (51,9; 95,7)
Faktor sérokonverze***	1,9 (1,2; 3,0)	7,6 (4,9; 11,7)	2,1 (1,1; 3,7)	2,0 (1,0; 14,5)
12 až 35 měsíců	N = 49		N = 40	
Míra séroprotektce*	24,5 % (13,3; 38,9)	95,9 % (86,0; 99,5)	20,0 % (9,1; 35,6)	95,0 % (83,1; 99,4)
Míra sérokonverze**	22,4 % (11,8; 36,6)	91,8 % (80,4; 97,7)	20,0 % (9,1; 35,6)	95,0 % (83,1; 99,4)
Faktor sérokonverze***	1,8 (1,4; 2,5)	11,2 (9,3; 13,4)	1,8 (1,3; 2,5)	12,5 (10,7; 14,5)

* plocha SRH $> 25 \text{ mm}^2$

** plocha SRH $> 25 \text{ mm}^2$ pokud byl základní vzorek negativní, nebo 50% zvýšení plochy SRH, pokud byl základní vzorek $> 4 \text{ mm}^2$

*** zvýšení geometrického průměru

Po očkování byl poměr subjektů s titry neutralizačních protilátek ≥ 40 , míra sérokonverze a faktor sérokonverze měřené mikroneutralizačním testem (MN) u dětí ve věku 6 až 35 měsíců následující:

Test MN	Všechny subjekty		Séronegativní subjekty se základní hodnotou ($< 1:10$)	
	21 dní po		21 dní po	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
6 až 11 měsíců	N = 17		N = 19	
Míra séroneutralizace*	35,3 % (14,2; 61,7)	100 % (82,4; 100,0)	35,3 % (14,2; 61,7)	100 % (82,4; 100,0)
Míra sérokonverze**	76,5 % (50,1; 93,2)	100 % (82,4; 100,0)	76,5 % (50,1; 93,2)	100 % (82,4; 100,0)
Faktor sérokonverze***	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)
12 až 35 měsíců	N = 49		N = 48	
Míra séroneutralizace*	55,1 % (40,2; 69,3)	100 % (92,7; 100,0)	54,2 % (39,2; 68,6)	100,0 % (92,6; 100,0)
Míra sérokonverze**	75,5 % (61,1; 86,7)	100 % (92,7; 100,0)	75,0 % (60,4; 86,4)	100,0 % (92,6; 100,0)
Faktor sérokonverze***	6,6 (4,6; 9,4)	108,0 (75,5; 154,5)	6,7 (4,7; 9,6)	112,4 (78,7; 160,5)

* titr MN $\geq 1:40$

** ≥ 4 násobné zvýšení titru MN

*** zvýšení geometrického průměru

Výsledky měření perzistence protilátek anti-HA po dobu 180 dnů a 360 dnů po první vakcinaci pomocí jednoduché radiální hemolýzy (SRH) a mikroneutralizačního testu (MN) u kojenců a dětí ve věku od 6 do 35 měsíců byly následující:

Perzistence protilátek	Den 181		Den 361	
	SRH	MN	SRH	MN
12 až 35 měsíců	N = 47	N = 47	N = 31	N = 31
Míra séroprotektce / séroneutralizace*	68,1 % (52,9; 80,9)	100 % (92,5; 100,0)	48,8 % (30,2; 66,9)	90,3 % (74,2; 98,0)
Míra sérokonverze**	63,8 % (48,5; 77,3)	100 % (92,5; 100,0)	45,2 % (27,3; 64,0)	93,5 % (78,6; 99,2)
Faktor sérokonverze***	5,7 (4,7; 7,0)	40,2 (29,2; 55,4)	4,1 (3,0; 5,5)	18,3 (11,2; 21,8)
6 až 11 měsíců	N = 16	N = 13	N = 13	N = 11
Míra séroprotektce / séroneutralizace*	37,5 % (15,2; 64,6)	100 % (75,3; 100,0)	30,8 % (9,1; 61,4)	81,8 % (48,2; 97,7)
Míra sérokonverze**	37,5 % (15,2; 64,6)	100 % (75,3; 100,0)	30,8 % (9,1; 61,4)	100 % (71,5; 100,0)
Faktor sérokonverze***	2,9 (2,0; 4,4)	19,3 (13,8; 27,0)	2,6 (1,5; 4,1)	17,6 (7,1; 43,4)

* oblast SRH > 25 mm²; titr MN ≥ 1:40

** oblast SRH > 25 mm², pokud je základní hodnota vzorku negativní, nebo 50% vzestup v oblasti SRH, pokud je základní hodnota vzorku > 4 mm²; > 4násobný nárůst titru MN

*** nárůst geometrického průměru

Po revakcinaci provedené po 12 měsících pomocí licencované trivalentní virosomální vakcíny proti chřipce sezónní pro severní polokouli 2010/2011 byly míry séroprotektce, míry sérokonverze a faktory sérokonverze (v porovnání s hladinami protilátek před revakcinací) pro složku H1N1 podle měření pomocí testů SRH a MN následující:

21–28 dnů po revakcinaci	12 až 17 let		3 až 8 let	
	SRH	MN	SRH	MN
	N = 29	N = 27	N = 33	N = 31
Míra séroprotektce / séroneutralizace*	100 % (88,1; 100,0)	100 % (87,2; 100,0)	100 % (89,4; 100,0)	100 % (88,8; 100,0)
Míra sérokonverze**	40,0 % (22,7; 59,4)	93,1 % (77,2; 99,2)	85,3 % (68,9; 95,0)	100 % (89,7; 100,0)
Faktor sérokonverze***	1,5 (1,3; 1,7)	13,7 (9,4; 20,0)	2,7 (2,2; 3,4)	29,8 (20,1; 44,1)
	12 až 35 měsíců		6 až 11 měsíců	
	N = 31	N = 29	N = 11	N = 9
Míra séroprotektce / séroneutralizace*	100 % (88,8; 100,0)	100 % (88,1; 100,0)	100 % (71,5; 100,0)	100 % (66,4; 100,0)
Míra sérokonverze**	87,1 % (70,2; 96,4)	96,6 % (82,2; 99,9)	90,9 % (58,7; 99,8)	100 % (71,5; 100,0)
Faktor sérokonverze***	3,6 (2,8; 4,6)	38,7 (23,9; 62,7)	4,9 (2,7; 8,9)	29,1 (11,6; 73,1)

* oblast SRH > 25 mm²; titr MN ≥ 1:40

** oblast SRH > 25 mm², pokud je základní hodnota vzorku negativní, nebo 50% vzestup v oblasti SRH, pokud je základní hodnota vzorku > 4 mm²; > 4násobný nárůst titru MN

*** nárůst geometrického průměru

Imunitní odpověď na verzi přípravku Celvapan obsahující vakcinační kmeny A/H5N1

Ve dvou klinických studiích provedených na dospělých jedincích ve věku 18 - 59 let (N = 312) a u subjektů starších 60 let (N = 272) byla hodnocena imunogenicita vakcíny obsahující 7,5 µg HA bez adjuvans odvozeného z kmene A/Vietnam/1203/2004 v očkovacím schématu den 0 a den 21.

Míry séroprotektce, sérokonverze a sérokonverzní faktory hlášené u dospělých a starších jedinců byly srovnatelné s výsledky pro přípravek Celvapan (H1N1)v.

Výsledky studie efektivity vakcíny v Jersey

Efektivita pandemické vakcíny proti léčenému onemocnění podobajícímu se chřipce (ILI) s laboratorním potvrzením určení A(H1N1)v byla pro vakcinaci v Jersey 2009/2010 hodnocena v případové kontrolní studii (test-negativní sestava). mladší děti (ve věku 6 měsíců až 9 let) dostaly přípravek Celvapan, starší děti ve věku od 9 do 18 let dostaly adjuvantní splitovou pandemickou vakcínu. V žádné z těchto pediatrických skupin nebyla hlášena selhání vakcíny. Odhadovaná efektivita jedné dávky pandemické vakcíny u dětí byla 100 % (95 % CI: 70 – 100 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané s přípravkem Celvapan obsahujícím vakcinační kme. H⁵N1 prokázaly změny v jaterních enzimech a hladině kalcia. Podobné změny ve funkci jater v klinických studiích u člověka dosud prokázány nebyly. Změny v metabolismu kalcia nebyly v klinických studiích u člověka zkoumány.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky na ženskou plodnost, ani embryofetální a pre- a postnatální toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Chlorid sodný
Voda na injekci
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po prvním otevření má být přípravek ihned použit. Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedno balení 20 injekčních lahviček na více dávek (sklo typu I) s 5 ml suspenze (10 x 0,5 ml dávky) se zátkou (brombutylová pryž).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcínu je před použitím třeba zahřát na pokojovou teplotu. Před použitím protřepte.

Každá 0,5 ml vakcinační dávka se natahuje do injekční stříkačky.

Veškerou nepoužitou vakcínu nebo odpad je nutné zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/506/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

04/03/2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Baxter BioScience s.r.o.
Jevany Bohumil 138
CZ-281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Rakousko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **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.

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 význačného 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.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

- Držitel rozhodnutí o registraci ve shodě s členskými státy uskuteční opatření umožňující identifikaci a dohledatelnost podání vakcíny A/(H1N1) v každému pacientovi, a to za účelem minimalizace chyb při léčbě a pomoci očkovaným osobám a zdravotnickým pracovníkům v hlášení nežádoucích účinků. Toto opatření by mělo zahrnovat samolepící štítky s názvem a číslem šarže, kterými držitel rozhodnutí o registraci opatří každé balení vakcíny.
- Držitel rozhodnutí o registraci ve shodě s členskými státy zajistí mechanismus umožňující očkovaným osobám a zdravotnickým pracovníkům trvalý přístup k aktualizovaným informacím o přípravku Celvapan.
- Držitel rozhodnutí o registraci se dohodne s členskými státy na způsobu komunikace cílené na zdravotnické pracovníky, která by se měla zaměřit se následující:
 - Správný způsob přípravy vakcíny před podáním.
 - Upřednostnění hlášení určitých nežádoucích účinků, např. fatálních a život ohrožujících nežádoucích účinků, neočekávaných závažných nežádoucích účinků, nežádoucích účinků zvláštní důležitosti (AESI).
 - Prvky minimálních údajů, které budou obsahovat název, výrobce vakcíny a číslo šarže musí být uvedeny v bezpečnostních zprávách jednotlivých případů, aby se usnadnilo hodnocení a identifikace vakcíny podané jednotlivým očkovaným osobám.
 - Jak hlásit nežádoucí účinky, pokud byl vytvořen zvláštní oznamovací systém.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Celvapan injekční suspenze
Vakcína proti chřipce (H1N1)v (celý virion, namnožena na buňkách Vero, inaktivovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Celovirionová vakcína proti chřipce, inaktivovaná, obsahující antigen kmene*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 mikrogramu**
v dávce 0,5 ml

* namnoženo na buňkách Vero (kontinuální buněčná linie savčího původu)

** vyjádřeno v mikrogramech hemaglutininu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Trometamol,
chlorid sodný,
voda na injekci,
polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze.
20 vícedávkových injekčních lahviček (10 dávek na lahvičku - 0,5 ml na dávku)

5. ZPŮSOB A ČASŤA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.
Vakcínu je před použitím třeba zahřát na pokojovou teplotu.
Před použitím protřepte.
Po otevření musí být obsah lahvičky spotřebován nejpozději do 3 hodin.

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

Neaplikujte intravaskulárně.

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 VYHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Česká republika

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/506/001

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

ŠTÍTEK PRO INJEKČNÍ LAHVIČKU NA 10 DÁVEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Celvapan injekční suspenze

Vakcína proti chřipce (H1N1)v (celý virion, namnožena na buňkách Vero, inaktivovaná)

Intramuskulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím protřepte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Injekční lahvička na více dávek (10 dávek po 0,5 ml v lahvičce)

6. JINÉ

Po prvním otevření musí být obsah lahvičky spotřebován nejpozději do 3 hodin.

Nanotherapeutics, Po. um.ř., s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Česká republika

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

CELVAPAN injekční suspenze

Vakcína proti chřipce (H1N1)v (celý virion, namnožená na buňkách Vero, inaktivovaná)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než obdržíte tuto vakcínu, 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.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. 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 Celvapan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než obdržíte Celvapan
3. Jak se Celvapan podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Celvapan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Celvapan a k čemu se používá

Celvapan je vakcína používaná k prevenci před onemocněním chřipkou vyvolanou virem A(H1N1)v 2009.

Jakmile je vakcína podána, imunitní systém (přirozený obranný systém lidského těla) začne tvořit svou vlastní ochranu (protilátky) proti onemocnění. Žádné ze složek vakcíny nemůže vyvolat chřipku.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než obdržíte Celvapan

Celvapan byste neměli obdržet:

- jestliže jste dříve prořelá (o) náhlou, život ohrožující alergickou reakci na jakoukoli složku obsaženou v přípravku Celvapan nebo na jakoukoli látku, která může být přítomna ve stopovém množství jako např.: formaldehyd, benzonáza, sacharóza.
 - Příznaky této alergické reakce může být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok tváře nebo jazyka.

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

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Celvapan je zapotřebí:

Dříve, než Vám bude podán přípravek Celvapan, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- pokud jste měl/a jakoukoli alergickou reakci jinou než náhlou, život ohrožující na jakoukoli složku obsaženou ve vakcíně, na formaldehyd, benzonázu nebo sacharózu (viz bod 6. Další informace).
- jestliže máte závažnou infekci s vysokou horečkou (nad 38°C). Pokud je tomu tak, pak Vaše očkování bude nejspíše odloženo, dokud se nebudete cítit lépe. Menší infekce, jako např. nachlazení, by nemělo představovat problém, ale Váš lékař nebo zdravotní sestra by Vám měl poradit, zda můžete být očkovan/a přípravkem Celvapan.
- jestliže máte narušený imunitní systém a Vaše odpověď na vakcínu může být slabá.

- jestliže jsou prováděny krevní testy na zjištění infekce určitými viry. Během prvních několika týdnů po očkování přípravkem Celvapan nemusí být výsledky těchto testů správné. Oznamte lékaři, který nařídil tyto testy, že Vám byl nedávno podán Celvapan.
- jestliže trpíte poruchou krevní srážlivosti, máte problémy spojené s krvácivostí a nebo se vám snadno tvoří modřiny.

Pokud se Vás týká kterýkoli z výše vedených stavů (nebo si nejste jisti), před podáním přípravku Celvapan si o tom promluvte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, protože ve Vašem případě toto očkování nemusí být doporučeno nebo může být nutné jej odložit.

Další léčivé přípravky a přípravek Celvapan

Informujte prosím svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Totéž platí i pro jakékoli jiné vakcíny.

Neexistují žádné údaje o současném podávání vakcíny Celvapan s dalšími vakcínami. Pokud však současnému podávání není možné předejít, další vakcíny je nutné aplikovat do různých končetin. V takových případech byste si měli být vědomi, že nežádoucí účinky mohou být závažnější.

Těhotenství a kojení

Upozorněte svého lékaře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Váš lékař s Vámi prodiskutuje, zda je pro Vás přípravek Celvapan vhodný.

Vakcínu je možné používat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky zmíněné v bodě 4. „Možné nežádoucí účinky“ mohou ovlivnit vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Celvapan podává

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám podá vakcínu v souladu s oficiálními doporučeními. Vakcína by měla být podána do svalu (obvykle do horní části paže). Vakcína se nesmí podávat do žíly.

Dospělí a starší osoby:

Bude Vám podána 1 dávka (0,5 ml) vakcíny.

Druhá dávka by Vám měla být podána po uplynutí minimálně tří týdnů.

Děti a dospívající věku od 6 měsíců do 17 let věku:

Bude vám podána 1 dávka (0,5 ml) vakcíny.

Druhá dávka by Vám měla být podána po uplynutí minimálně tří týdnů.

Děti mladší 6 měsíců:

Očkování v této věkové skupině není v současné době doporučeno.

Pokud je podána první dávka vakcíny Celvapan, potom je doporučeno, aby očkovací schéma bylo dokončeno také vakcínou Celvapan (nepoužít jinou vakcínu proti (H1N1)v).

4. Možné nežádoucí účinky

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

Po očkování se mohou objevit alergické reakce, které mohou ve vzácných případech vést k šoku. Lékaři si jsou vědomi této možnosti a mají pro tyto případy k dispozici urgentní léčbu.

Nežádoucí účinky dle klinických studií na dospělých a starších osobách

Nežádoucí účinky uvedené níže se objevily po podání přípravku Celvapan (H1N1)v v klinických studiích u dospělých a starších osob. V klinických studiích byla většina nežádoucích účinků mírná a krátkodobá.

Velmi časté:

- bolest hlavy
- pocit únavy

Časté:

- příznaky rýmy a bolest v krku
- insomnie (potíže se spaním)
- závratě
- podráždění oka
- bolest v žaludku
- zvýšené pocení
- vyrážka, kopřivka
- bolest svalů a kloubů
- horečka, třesení, pacient se celkově necítí dobře
- bolest, erytém, zduření nebo tvrdá zduřeninová v místě, kam byla podána injekce, omezená pohyblivost ramena, do kterého se vakcína podala

Nežádoucí účinky dle klinických studií u dětí

Děti a dospívající ve věku 6 měsíců až 17 let

V klinické studii byly frekvence a druh nežádoucích účinků po první a druhé dávce v principu stejné jako nežádoucí účinky pozorované u populace dospělých a starších osob používajících přípravek Celvapan. Bylo však pozorováno několik rozdílů ve frekvenci a druhu nežádoucích účinků po první a druhé dávce. U dětí a dospívajících byly pozorovány hlavně bolest hlavy, vertigo (pocit točení hlavy), kašel, pocit, že je pacient nemocný, zvracení, průjem, bolest rukou nebo nohou a únava.

Navíc byla u pacientů ve věku od 9 až 17 let velmi častá bolest v místě injekce.

U dětí ve věku 6 až 35 měsíců je velmi častý přerušovaný spánek a snížená chuť k jídlu, neklid, podrážděnost, pláč a ospalost.

Nežádoucí účinky dle studie pandemického pozorování s přípravkem CELVAPAN (H1N1)v

Výsledky klinické studie provedené na prodávané vakcíně prokázaly bezpečnostní profil, jaký byl pozorován v klinických studiích. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v kategorii s vyšší četností než v jiných klinických studiích:

Dospělí ve věku 18 let a starší:

Velmi časté: bolest a zarudnutí v místě, kam byla podána injekce, bolestivé svaly

Méně časté: onemocnění podobající se chřipce

Děti a dospívající ve věku 5 až 17 let:

Velmi časté: pocit únavy, bolest hlavy

Méně časté: kašel

Děti ve věku 6 měsíců až 5 let:

Velmi časté: zarudnutí v místě, kam byla podána injekce, ospalost, podrážděnost, ztráta chuti k jídlu, pláč

• **Klinické studie s podobnou vakcínou**

Ve studii s podobnou vakcínou proti chřipce (obsahující vakcinační kmen H5N1), která zahrnovala zdravé dospělé a starší osoby, byl bezpečnostní profil u jedinců s oslabeným imunitním systémem a u pacientů s chronickým onemocněním podobný bezpečnostnímu profilu u zdravých dospělých.

• **Nežádoucí účinky pozorované během postmarketingového sledování**

Níže uvedené nežádoucí účinky se objevily ve spojení s použitím přípravku Celvapan (H1N1) v u dospělých a dětí během vakcinačního programu proti chřipce v pandemii.

- Alergické reakce, včetně anafylaktických reakcí vedoucích k nebezpečnému snížení krevního tlaku, které může bez adekvátní léčby vést k šoku. Lékaři si jsou vědomi této možnosti a mají pro tyto případy k dispozici urgentní léčbu
- Křeče z horečky
- Snížená kožní citlivost
- Bolest v pažích nebo nohou (ve většině případů zaznamenáno jako bolest v očkované paži)
- Nemoc podobající se chřipce
- Zduření tkáně přímo pod kůží

• **Nežádoucí účinky pozorované u vakcín proti chřipce se zaznamenávají pravidelně každý rok**

Nežádoucí účinky uvedené níže se objevily během několika dnů nebo týdnů po očkování vakcínami podávanými každým rokem proti chřipce. Mohou se objevit i po podání přípravku Celvapan.

Méně časté:

- generalizované kožní reakce, včetně kopřivky.

Vzácně:

- Silné bodání, nebo pulzující bolest podél jednoho nebo více nervů
- Nízký počet krevních destiček, který může vést ke krvácení nebo tvorbě modřin

Velmi vzácné:

- vaskulitida (zánět krevních cév, který může způsobit kožní vyrážky, bolesti kloubů a problémy s ledvinami)
- neurologické poruchy jako je encefalomyelitida (zánět centrálního nervového systému), neuritida (zánět nervů) a druh paralýzy známý jako Guillain - Barrého syndrom

Česká republika

Výrobce:

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Před podáním by měla vakcína dosáhnout pokojové teploty a lahvička by měla být důkladně protřepána.

Po prvním otevření má být obsah lahvičky spotřebován nejpozději do 3 hodin.

Každá 0,5 ml dávka vakcíny se natahuje do injekční stříkačky.

Vakcína nesmí být aplikována intravaskulárně.

Veškerou nepoužitou vakcínu nebo odpad je třeba zlikvidovat v souladu s místními požadavky.