

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po smísení obsahuje 1 dávka (0,5 ml):

Chřipkový virus štěpený, inaktivovaný, obsahující antigen* ekvivalentní:

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

* připraveno ve vejcích

** hemaglutinin (HA)

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

Pomocná látka se známým účinkem

Vakcína obsahuje 5 mikrogramů thiomersalu (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze a emulze pro injekční emulzi.

Suspenze je bezbarvá slabě opalescentní tekutina.

Emulze je bělavá až slabě žlutá homogenní mléčná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky během oficiálně vyhlášené pandemické situace.

Adjupanrix se má podávat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí ve věku 18 let a starší

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

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

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

Pediatrická populace

Děti ve věku od 6 měsíců do < 36 měsíců:

Jedna dávka o objemu 0,125 ml (odpovídá čtvrtině dávky pro dospělé v jedné injekci) ve zvolený den. Druhá dávka o objemu 0,125 ml bude podána nejdříve 3 týdny po první dávce pro maximální účinnost.

Děti a dospívající ve věku od 36 měsíců do < 18 let:

Jedna dávka o objemu 0,25 ml (odpovídá polovině dávky pro dospělé v jedné injekci) ve zvolený den. Druhá dávka o objemu 0,25 ml bude podána nejdříve 3 týdny po první dávce pro maximální účinnost.

Děti ve věku do 6 měsíců:

Bezpečnost a účinnost vakcíny Adjuvanrix u dětí ve věku do 6 měsíců nebyla stanovena.

Způsob podání

Očkování se má provádět formou intramuskulární injekce.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersensitivita

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

Současná onemocnění

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

Trombocytopenie a poruchy koagulace

Adjuvanrix nelze za žádných okolností aplikovat intravaskulárně. Pro subkutánní podání vakcíny Adjuvanrix nejsou žádné dostupné údaje. Proto je třeba, aby zdravotničtí pracovníci zvážili přínos a možná rizika podání vakcíny osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, které

mohou být kontraindikací intramuskulárního podání, pokud možný přínos očkování nepřeváží riziko krváčení.

Ochrana

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

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

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

Synkopa

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

Narkolepsie

Epidemiologické studie týkající se další vakcíny obsahující AS03 adjuvans (Pandemrix H1N1, rovněž vyráběné ve stejné továrně jako vakcína Adjuvanrix) ukázaly v několika evropských zemích zvýšené riziko výskytu narkolepsie s nebo bez kataplexie u očkovanych ve srovnání s neočkovanými jedinci. U dětí/dospívajících (ve věku do 20 let) tyto studie ukázaly výskyt dalších 1,4 až 8 případů nad běžnou incidenci na 100 000 očkovanych jedinců. Dostupná epidemiologická data u dospělých ve věku nad 20 let ukázala přibližně 1 další případ na 100 000 očkovanych jedinců. Tato data naznačují, že toto dodatečné navýšení rizika má tendenci ke snížení se zvyšujícím se věkem očkovaneho. V klinických studiích s vakcínou Adjuvanrix nebyla narkolepsie pozorována, nicméně klinické studie nejsou zaměřeny na detekci velmi vzácných nežádoucích účinků s incidencí tak nízkou, jako je narkolepsie ($\approx 1,1/100\ 000$ osobo-roků).

Pediatrická populace

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

Obsah sodíku a draslíku

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol draslíku (39 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

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

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

Kojení

Adjuvanrix může být aplikován v období kojení.

Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie hodnotily výskyt níže uvedených nežádoucích účinků přibližně u 5 000 subjektů ve věku 18 let a starších očkovaných vakcínou H5N1 obsahující kmen A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) s nejméně 3,75 mikrogramy HA/AS03.

Dvě klinické studie hodnotily výskyt nežádoucích účinků u přibližně 824 dětí ve věku 3 až < 18 let očkovaných poloviční dávkou pro dospělé 0,25 ml obsahující kmen A/Indonesia/2005 (H5N1) s nejméně 1,9 mikrogramu HA/AS03.

Tři klinické studie hodnotily výskyt nežádoucích účinků u přibližně 437 dětí ve věku 6 až < 36 měsíců očkovaných buď poloviční dávkou pro dospělé 0,25 ml (n = 400) nebo čtvrtinovou dávkou pro dospělé 0,125 ml (n = 37).

Seznam nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle četnosti výskytu následovně:

Četnost je následující:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)

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

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

Velmi vzácné (< 1/10\ 000)

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích provedených s vakcínou vyrobenou v rámci připravenosti na pandemii jsou uvedeny níže (více informací o vakcínách vyrobených v rámci připravenosti na pandemii viz bod 5.1).

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

Dospělí

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky na dávku:

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať, somnolence, parestézie
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Gastrointestinální symptomy (jako je nauzea, průjem, zvracení, bolest břicha)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Ekchymóza v místě vpichu, zvýšené pocení
	Méně časté	Svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie, artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest, zarudnutí, otok a indurace v místě vpichu injekce, únava, horečka
	Časté	Pocit tepla v místě vpichu a svědění v místě vpichu), onemocnění podobné chřipce, svalový třes
	Méně časté	Malátnost

Pediatrická populace

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky na dávku:

Děti ve věku od 6 měsíců do < 36 měsíců

Údaje pro tuto věkovou skupinu jsou odvozeny ze souboru údajů o bezpečnosti ze 3 studií (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 a Q-PAN-H5N1-023).

Děti ve věku 6 až < 36 měsíců		
Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost/ mrzutost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Gastrointestinální symptomy (jako je průjem a zvracení)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka/ makulární vyrážka
	Méně časté	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté ¹	Horečka (≥ 38 °C)
	Velmi časté	Bolest v místě vpichu
	Časté	Zarudnutí v místě vpichu
	Časté	Otok v místě vpichu

	Méně časté	Indurace v místě vpichu
	Méně časté	Strup v místě vpichu
	Méně časté	Otok obličeje
	Méně časté	Hematom v místě vpichu
	Méně časté	Vyrážka v místě vpichu
	Méně časté	Noduly v místě vpichu

¹V každé věkové skupině se ve srovnání s první dávkou po podání druhé dávky zvyšuje četnost výskytu horečky.

Děti ve věku od 36 měsíců do < 18 let

Údaje pro tuto věkovou skupinu jsou odvozeny ze spojení údajů o bezpečnosti ze 2 studií (D-PAN-H5N1-032 a Q-PAN-H5N1-021).

Třída orgánových systémů	Četnost		Nežádoucí účinky
	3 až < 6 let	6 až < 18 let	
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Méně časté	Podrážděnost/ mrzutost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Méně časté	Somnolence
	Méně časté	Velmi časté	Bolest hlavy
	NA	Méně časté	Hypestezie
	NA	Méně časté	Závrať
	NA	Méně časté	Synkopa
	NA	Méně časté	Třes
Gastrointestinální poruchy	Časté		Gastrointestinální symptomy (jako je nauzea, průjem, zvracení a bolest břicha)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté		Vyrážka
	NA	Časté	Hyperhidróza
	NA	Méně časté	Kožní vřed
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Velmi časté	Myalgie
	NA	Méně časté	Ztuhlost pohybového aparátu
	NA	Velmi časté	Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté		Bolest v místě vpichu
	Časté ¹		Horečka (≥ 38 °C)
	Časté		Zarudnutí v místě vpichu
	Časté		Otok v místě vpichu
	Méně časté	Velmi časté	Únava
	Méně časté	Časté	Zimnice
	Méně časté	NA	Hematom v místě vpichu
	Méně časté		Svědění v místě vpichu
	NA	Méně časté	Bolest v podpaží

¹V každé věkové skupině se ve srovnání s první dávkou po podání druhé dávky zvyšuje četnost výskytu horečky. NA = není dostupné

Podobných výsledků reaktogenity bylo dosaženo v klinické studii (D-PAN-H5N1-009), která byla prováděna u dětí ve věku od 3 do 5 let a od 6 do 9 let a ve které 102 dětí dostalo 2 poloviční dávky pro dospělé (0,25 ml) vakcíny Adjupanrix. V této studii byla horečka častá, ale po druhé dávce základního očkování nebyl zaznamenán její zvýšený výskyt. Dále byly pozorovány následující nežádoucí účinky: ekchymóza v místě vpichu, svalový třes a zvýšené pocení. Všechny tři nežádoucí účinky byly časté.

- Postmarketingové sledování

Nejsou k dispozici žádná data z postmarketingového sledování aplikace vakcíny Adjupanrix.

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

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

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce.

Poruchy nervového systému

Febrilní křeče.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Angioedém, generalizované kožní reakce, kopřivka.

Interpandemické trivalentní vakcíny

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

Vzácné:

Neuralgie, přechodná trombocytopenie.

Velmi vzácné:

Vaskulitida s přechodným postižením ledvin.

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti chřipce, ATC kód J07BB02.

Farmakodynamické účinky

V této části jsou uvedeny klinické zkušenosti získané po podání vakcín vyrobených v rámci připravenosti na pandemii.

Vakcíny vyrobené v rámci připravenosti na pandemii obsahují chřipkové antigeny odlišné od současně cirkulujících virů chřipky. Tyto antigeny mohou být považovány za “nové” antigeny a simulují situaci,

ve kterých je cílová populace k očkování imunologicky naivní. Údaje získané s vakcínou vyrobenou v rámci připravenosti na pandemii podpoří vakcinační strategii, která bude pravděpodobně použita u pandemické vakcíny: údaje o klinické imunogenitě, bezpečnosti a reaktogenitě získané s vakcínami vyrobenými v rámci připravenosti na pandemii jsou relevantní pro pandemické vakcíny.

Dospělí

Dospělí ve věku 18 - 60 let

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

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004				
	Schéma 0, 21 dní (D-Pan-H5N1-002)		Schéma 0, 6 měsíců (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dní po první dávce n = 925	21 dní po druhé dávce n = 924	21 dní po první dávce n = 55	7 dní po druhé dávce n = 47	21 dní po druhé dávce n = 48
Míra séroprotektce ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Míra sérokonverze ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Faktor sérokonverze ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemagglutinačně 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.

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

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

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

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

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005		
	Schéma 0, 21 dní (D-Pan-H5N1-002)	Schéma 0, 6 měsíců (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dní po druhé dávce n = 924	7 dní po druhé dávce n = 47	21 dní po druhé dávce n = 48
Míra séroprotektce* ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Míra sérokonverze ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Faktor sérokonverze ³	4,9	12,9	18,5

*anti-HA ≥ 1:40

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

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

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

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

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

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

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

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

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004	
	Den 21 n = 140	Den 42 n = 140
Míra séroprotektce ¹	15 %	59,3 %

Míra sérokonverze ²	12,1 %	56,4 %
Faktor sérokonverze ³	1,7	6,1

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

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

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

Ke dni 180 byla míra séroprotektce 13 %.

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

Alternativní schémata

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

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

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

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

Protilátka anti-HA	Proti kmeni A/Vietnam 21 dní po přeočkování s kmenem A/Vietnam n = 46		Proti kmeni A/Indonesia 21 dní po přeočkování s kmenem A/Indonesia n = 49	
	Po jedné základní dávce	Po dvou základních dávkách	Po jedné základní dávce	Po dvou základních dávkách
Míra séroprotektce ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Míra sérokonverze posilovací dávky ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Faktor sérokonverze posilovací dávky ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

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

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

Bez ohledu na to, zda byla před 6 měsíci podána jedna nebo dvě dávky základního očkování, byly míra séroprotektce proti A/Indonesia po dávce vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 > 80 % a míra séroprotektce proti kmeni A/Vietnam po

dávce vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 > 90 %. Všechny subjekty dosáhly titrů virus neutralizačních protilátek alespoň 1:80 proti každému z těchto dvou kmenů bez ohledu na typ HA ve vakcíně, resp. vakcínách a bez ohledu na počet předchozích dávek.

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

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

Starší jedinci (60 let a více)

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

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

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

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

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

Ačkoli byla adekvátní imunitní odpověď ke dni 42 dosažena po podání dvou jednotlivých dávek vakcíny s adjuvans AS03 a obsahující 3,75 mikrogramů HA odvozeného z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), vyšší odpověď byla pozorována po podání dvou dvojitých dávek vakcíny.

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

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

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

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

Navíc u 44,8 % subjektů a u 56,1 % subjektů podle příslušné dávkovací skupiny došlo ode dne 0 ke dni 42 ke čtyřnásobnému zvýšení titru neutralizačních protilátek v séru a ke dni 42 byl u 96,6 %, respektive 100 % subjektů titr alespoň 1:80.

Dvanáct a dvacet čtyři měsíce po očkování byly titry virus neutralizačních protilátek následující:

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

¹geometrický střední titr;

²čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru;

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

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

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

Pediatrická populace (děti ve věku od 6 měsíců do < 18 let)

Děti ve věku od 6 měsíců do < 36 měsíců

V klinické studii Q-Pan-H5N1-023 dostalo 37 dětí ve věku od 6 do < 36 měsíců dvě dávky o objemu 0,125 ml obsahující kmen A/Indonesia/2005 (H5N1) ve dnech 0 a 21.

Imunitní odpovědi anti-HA proti homolognímu kmeni (A/Indonesia/05/2005) byly z hlediska míry sérokonverze v této věkové skupině ve dni 42 (21 dní po druhé dávce) následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 dní po podání druhé dávky (den 42) n ¹ = 33
Míra sérokonverze ²	100 %
Faktor sérokonverze ³	168,2

¹kohorta imunogenity podle protokolu (ATP);

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly buď séronegativní před očkováním a mají ochranný titr po očkování $\geq 1:40$, nebo kteří byli séropozitivní před očkováním a mají 4-násobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr recipročního HI titru po očkování a recipročního HI titru před očkováním (v den 0).

U dětí ve věku 6 až < 36 měsíců očkových dávkou o objemu 0,125 ml (Q-Pan-H5N1-023), 100 % subjektů (n = 31) mělo míru odpovědi na očkování pro A/Indonesia/05/2005, 96,9 % subjektů (n = 32)

mělo míru odpovědi na očkování pro heterologní kmen A/Vietnam/1194/2004 a 96,9 % subjektů (n = 32) mělo míru odpovědi na očkování pro heterologní kmen A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Subjekty zařazené do studie Q-Pan-H5N1-023 byly sledovány z hlediska přetrvávání imunitní odpovědi anti-HA proti homolognímu kmeni A/Indonesia/05/2005 a heterologním kmenům A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 a A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 po 12 měsících. Míra sérokonverze 12 měsíců po druhé dávce u dětí ve věku od 6 do < 36 měsíců byla následující:

Protilátka anti-HA	0,125 ml			
	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/05/2005	Imunitní odpověď na kmen A/duck/Bangladesh/19097/2013	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004	Imunitní odpověď na kmen A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 měsíců po podání druhé dávky n ¹ = 33	12 měsíců po podání druhé dávky n ¹ = 29	12 měsíců po podání druhé dávky n ¹ = 29	12 měsíců po podání druhé dávky n ¹ = 29
Míra sérokonverze ²	78,8 %	20,7 %	27,6 %	0 %

¹kohorta imunogenity podle protokolu (ATP) ve dni 385 (přetrvávání imunitní odpovědi);

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly buď séronegativní před očkováním a mají ochranný titr po očkování $\geq 1:40$, nebo kteří byli séropozitivní před očkováním a mají 4-násobné zvýšení titru.

V studii Q-Pan-H5N1-023, po základním očkování dvěma dávkami o objemu 0,125 ml obsahující kmen A/Indonesia/2005 (H5N1) byla ve 12. měsíci podána jedna posilovací dávka stejné vakcíny Q-H5N1. Imunitní odpověď anti-HA proti kmeni A/Indonesia/05/2005 byla hodnocena 7 dní po posilovací dávce. Míra sérokonverze byla následující:

Protilátka anti-HA	0,125 ml			
	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/05/2005	Imunitní odpověď na kmen A/duck/Bangladesh/19097/2013	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004	Imunitní odpověď na kmen A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 dní po podání posilovací dávky n ¹ = 33	7 dní po podání posilovací dávky n ¹ = 29	7 dní po podání posilovací dávky n ¹ = 29	7 dní po podání posilovací dávky n ¹ = 29
Míra sérokonverze ²	100 %	100 %	100 %	51,7 %

¹kohorta imunogenity podle protokolu (ATP) ve dni 392 (po posilovací dávce);

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly buď séronegativní před očkováním a mají ochranný titr po očkování $\geq 1:40$, nebo kteří byli séropozitivní před očkováním a mají 4-násobné zvýšení titru.

Děti ve věku od 36 měsíců do < 18 let

V klinické studii (D-Pan-H5N1-032) bylo 312 dětí ve věku od 3 do < 18 let očkováno dvěma dávkami o objemu 0,25 ml obsahující kmen A/Indonesia/2005 (H5N1) ve dnech 0 a 21. Níže uvedený výsledek je uveden ze skupiny, kde subjekty dostaly 2 dávky (D0, D21) vakcíny H5N1 Indonesia, 1 posilovací dávku (D182) vakcíny H5N1 Turkey (1,9 μ g HA + AS03B) a 1 dávku (D364) vakcíny Havrix. 21 dní po druhé dávce (den 42) byly imunitní odpovědi z hlediska míry sérokonverze proti homolognímu kmeni následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/05/2005		Imunitní odpověď na kmen A/Turkey/01/2005	
	21 dní po druhé dávce n ¹ = 155		21 dní po druhé dávce n ¹ = 155	
	3 až < 10 let n ² = 79	10 až < 18 let n ² = 76	3 až < 10 let n ² = 79	10 až < 18 let n ² = 76
Míra sérokonverze ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Faktor sérokonverze ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹kohorta imunogenity podle protokolu (ATP) ve dni 42;

²kohorta imunogenity pro specifickou věkovou skupinu podle protokolu (ATP) ve dni 42;

³míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly buď séronegativní před očkováním a mají ochranný titr po očkování $\geq 1:40$, nebo kteří byli séropozitivní před očkováním a mají 4-násobné zvýšení titru;

⁴faktor sérokonverze: poměr recipročního HI titru po očkování a recipročního HI titru před očkováním (v den 0).

Subjekty zařazené do studie D-Pan-H5N1-032 byly sledovány z hlediska přetrvávání imunitní odpovědi anti-HA proti homolognímu kmeni A/Indonesia/05/2005 a heterolognímu kmeni A/Turkey/01/2005 po 6 měsících. Míra sérokonverze ve dni 182 u dětí ve věku od 3 do < 18 let byla následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/05/2005		Imunitní odpověď na kmen A/Turkey/01/2005	
	Očkovací schéma 0, 21 dní		Očkovací schéma 0, 21 dní	
	Den 182 n ¹ = 155		Den 182 n ¹ = 155	
	3 až < 10 let n ² = 79	10 až < 18 let n ² = 76	3 až < 10 let n ² = 79	10 až < 18 let n ² = 76
Míra sérokonverze ²	83,5 %	73,7 %	55,7 %	40,8 %
Faktor sérokonverze ³	10,2	8,1	6,2	5,1

¹kohorta imunogenity podle protokolu (ATP) v den 42;

²kohorta imunogenity pro specifickou věkovou skupinu podle protokolu (ATP) ve dni 42;

³míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly buď séronegativní před očkováním a mají ochranný titr po očkování $\geq 1:40$, nebo kteří byli séropozitivní před očkováním a mají 4-násobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr recipročního HI titru po očkování a recipročního HI titru před očkováním (v den 0).

Po základním očkování dvěma dávkami o objemu 0,25 ml obsahující kmen A/Indonesia/2005 (H5N1) byla v 6. měsíci podána dětem ve věku od 3 do < 18 let jedna posilovací dávka D-H5N1 obsahující kmen A/Turecko/2005/HA (D-PAN-H5N1-032). Protilátková imunogenita po podání posilovací dávky proti kmeni A/Indonesia/05/2005 byla hodnocena 10 dní (den 192) a přetrvávání protilátek 6 měsíců (den 364) po posilovací dávce. Míry a faktory sérokonverze v těchto časových bodech byly následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/05/2005 ¹	
	Den 192 n ¹ = 127	
	3 až < 10 let n ² = 68	10 až < 18 let n ² = 59
Míra sérokonverze ⁵	100 %	100 %
Faktor sérokonverze ⁶	142,6	94,4
	Den 364 n ³ = 151	
	3 až < 10 let n ⁴ = 79	10 až < 18 let n ⁴ = 72
Míra sérokonverze ⁵	100 %	100 %
Faktor sérokonverze ⁶	42,4	30,4

¹kohorta imunogenity podle protokolu (ATP) v 6. měsíci;

²kohorta imunogenity pro specifickou věkovou skupinu podle protokolu (ATP) v 6. měsíci;

³kohorta imunogenity podle protokolu (ATP) ve 12. měsíci;

⁴kohorta imunogenity pro specifickou věkovou skupinu podle protokolu (ATP) ve 12. měsíci;

⁵míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly buď séronegativní před očkováním a mají ochranný titr po očkování $\geq 1:40$, nebo kteří byli séropozitivní před očkováním a mají 4-násobné zvýšení titru;

⁶faktor sérokonverze: poměr recipročního HI titru po očkování a recipročního HI titru před očkováním (v den 0).

Podobné výsledky imunogenity u primárního očkování byly získány v klinické studii (D-PAN-H5N1-009) provedené u 102 dětí ve věku od 3 do 5 let a od 6 do 9 let, které dostaly dvě dávky vakcíny Adjuvanrix o objemu 0,25 ml obsahující kmen A/Vietnam/1194/2004. Tato studie dále hodnotila přetrvávání protilátek proti homolognímu kmenu A/Vietnam/1194/2004 až 24 měsíců po druhé dávce. Míra sérokonverze ve 24. měsíci byla 38,3 % u dětí ve věku od 3 do 5 let a 22,9 % u dětí ve věku od 6 do 9 let. Byly také pozorovány zkřížené protilátkové odpovědi proti heterolognímu kmenu A/Indonesia/05/2005, které, ačkoli klesaly, přetrvávaly až 24 měsíců po druhé dávce.

Informace z neklinických studií:

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

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

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička se suspenzí:

Polysorbát 80

Oktoxinol 10
Thiomersal
Chlorid sodný (NaCl)
Hydrogenfosforečnan sodný (Na₂HPO₄)
Dihydrogenfosforečnan draselný (KH₂PO₄)
Chlorid draselný (KCl)
Chlorid hořečnatý (MgCl₂)
Voda pro injekci

Injekční lahvička s emulzí:

Chlorid sodný (NaCl)
Hydrogenfosforečnan sodný (Na₂HPO₄)
Dihydrogenfosforečnan draselný (KH₂PO₄)
Chlorid draselný (KCl)
Voda pro injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahující:

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Balení vakcíny Adjuvanrix se skládá ze dvou kontejnerů:

Suspenze: multidávková injekční lahvička obsahující antigen

Emulze: multidávková injekční lahvička obsahující adjuvans.

Před aplikací se obě složky musí smísit.

Návod na mísení a na aplikaci vakcíny:

1. Před smísením obou složek by se emulze (adjuvans) a suspenze (antigen) měly nechat

- vytemperovat na pokojovou teplotu (minimálně po dobu 15 minut): každá injekční lahvička by se měla protřepat a vizuálně zkontrolovat zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu (včetně částic pryže ze zátky), vakcínu nemíchejte.
2. Vakcína se smísí tak, že se obsah celé injekční lahvičky obsahující adjuvans natáhne do 5 ml injekční stříkačky a přidá se do injekční lahvičky obsahující antigen. K této injekční stříkačce se doporučuje použít jehlu velikosti 23-G. V případě, že ale není k dispozici tato velikost jehly, může být použita jehla velikosti 21-G. Ke snadnějšímu odebrání celého obsahu by měla být lahvička obsahující adjuvans držena v poloze dnem vzhůru.
 3. Po přidání adjuvans do antigenu se směs musí důkladně protřepat. Smíšená vakcína je bělavá až slabě žlutá homogenní mléčná emulze. Pokud jsou pozorovány jiné změny, vakcínu nepodávejte.
 4. Objem injekční lahvičky vakcíny Adjuvanrix po smísení je alespoň 5 ml. Vakcína by měla být podávána v souladu s doporučeným dávkováním (viz bod 4.2).
 5. Před každou aplikací se injekční lahvička musí protřepat a vizuálně zkontrolovat na přítomnost jakýchkoli cizích částic a/nebo abnormálního fyzikálního vzhledu. V případě zpozorování něčeho neobvyklého (včetně částic pryže ze zátky) vakcínu nepodávejte.
 6. Jedna dávka vakcíny 0,5 ml, 0,25 ml nebo 0,125 ml se odebere do injekční stříkačky s odpovídajícím dílkováním a podává se intramuskulárně. K této injekční stříkačce se doporučuje použít jehlu velikosti ne větší než 23-G.
 7. Po smísení musí být vakcína použita do 24 hodin. Smíšená vakcína může být uchována buď v chladničce (2 °C – 8 °C), nebo při pokojové teplotě nepřesahující 25 °C. Pokud je smíšená vakcína uchovávána v chladničce, měla by se před odebráním každé dávky nechat vytemperovat na pokojovou teplotu (minimálně po dobu 15 minut).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/578/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 31. července 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 5. 2022

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