

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po smísení obsahuje 1 dávka (0,5 ml):

Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen* ekvivalentní:

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

* připraveno ve vejcích

** hemaglutinin

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 používat v souladu s oficiálními směrnicemi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci, kteří nebyli dříve očkováni vakcínou Prepandrix

Dospělí ve věku 18 let a starší:

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

Další informace viz body 4.4, 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Očkování se má provádět formou intramuskulární injekce.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

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

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

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

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

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

Epidemiologické studie týkající se další vakcíny obsahující AS03 adjuvans (Pandemrix H1N1, rovněž vyráběné ve stejné továrně jako vakcína Adjuvanrix) ukázaly v několika evropských zemích zvýšené riziko výskytu narkolepsie s nebo bez kataplexie u 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 současné době nejsou žádné doklady indikující, že by vakcína Ajupanrix mohla být spojena s rizikem narkolepsie.

Pediatrická populace

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

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

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

Kojení

Adjuvanrix může být aplikován v období kojení.

Fertilita

Data týkající se fertility nejsou dostupná.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Seznam nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle četnosti výskytu následovně:

Četnost je následující:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích provedených s 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.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: lymfadenopatie.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: nespavost.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy.

Méně časté: parestézie, somnolence, závrať.

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: ekchymóza v místě vpichu, zvýšené pocení.

Méně časté: svědění, vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: artralgie, myalgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

Méně časté: nevolnost.

Pediatrická populace

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

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

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

NA = není dostupné

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

- Postmarketingové sledování

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

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

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

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce.

Poruchy nervového systému

Febrilní křeče.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Angioedém, generalizované kožní reakce, kopřivka.

Interpandemické trivalentní vakcíny

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

Vzácné:

Neuralgie, přechodná trombocytopenie.

Velmi vzácné:

Vaskulitida s přechodným postižením ledvin.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje jako konzervační prostředek thiomersal (organická sloučenina s obsahem rtuti), který může vyvolat reakce precitlivělosti (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 imunogenicitě, bezpečnosti a reaktogenitě získané s vakcínami vyrobenými v rámci připravenosti na pandemii jsou relevantní pro pandemické vakcíny.

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

Dospělí ve věku 18 - 60 let

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

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004
--------------------	--

	Schéma 0, 21 dní (D-Pan-H5N1-002)		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 = 8
Míra séroprotektce ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Míra sérokonverze ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Faktor sérokonverze ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

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

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

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

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

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

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

Starší jedinci (> 60 let)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹geometrický střední titr

²čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru

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

Pediatrická populace

Děti ve věku 3 až 9 let

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹geometrický střední titr

²čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru

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

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

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

¹geometrický střední titr

²čtyřnásobné zvýšení titru virus neutralizačních protilátek v séru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dospělí ve věku 18 - 60 let

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

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

*anti-HA \geq 1:40;

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

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

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

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

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

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

Starší jedinci (> 60 let)

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

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

Pediatrická populace

Děti ve věku 3 až 9 let

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

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

	N = 49	N = 44	N = 43	N = 43
Míra séroprotektce ¹	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Míra sérokonverze ²	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Faktor sérokonverze ³	10,7	33,6	12,2	18,5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Virus neutralizační protilátková odpověď byla následující:

Virus neutralizační protilátky v séru	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005							
	3 až 5 let				6 až 9 let			
	Den 42 N = 46	6 měsíců N = 48	12 měsíců N = 47	24 měsíců N = 47	Den 42 N = 42	6 měsíců N = 40	12 měsíců N = 35	24 měsíců N = 38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Míra séroprotektce ²	95,6 %	93,0 %	97,9 %	97,9 %	97,2 %	97,3 %	94,4 %	97,4 %
\geq 1:80 ³	75,6 %	72,1 %	85,1 %	80,9 %	88,9 %	70,3 %	86,1 %	81,6 %

¹geometrický střední titr

²procento subjektů s titry $>$ 1:28

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

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

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

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

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

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

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

Ke dni 180 byla míra séroprotektce 13 %.

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

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

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

Protilátka anti-HA	Proti kmeni A/Vietnam 21 dní po přeočkování s kmenem A/Vietnam N = 46		Proti kmeni A/Indonesia 21 dní po přeočkování s kmenem A/Indonesia N = 49	
	Po jedné základní dávce	Po dvou základních 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 postvaccinační titer $\geq 1:40$, 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 μg 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 titerů 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.

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 fretek, které dostaly adjuvovanou vakcínu, bylo chráněno 87 % respektive 96 % před smrtelnou dávkou homologního a heterologního kmene. U očkovaných zvířat bylo také oproti kontrole redukováno vylučování virů do horních cest dýchacích, což naznačuje snížení rizika virového přenosu. Všechna zvířata, ať už z kontrolní skupiny, která dostala vakcínu bez adjuvans nebo z kontrolní skupiny s adjuvans, uhynula nebo musela být pro celkově špatný stav tři až čtyři dny po začátku provokace utracena.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „Výjimečných Okolností“.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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).

Nesmí zmraznout.

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), je třeba vakcínu vyřadit.
2. Vakcína se smísí tak, že se obsah celé injekční lahvičky obsahující adjuvans natáhne do 5 ml injekční stříkačky a přidá se do injekční lahvičky obsahující antigen. K 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, je třeba vakcínu vyřadit.
4. Objem injekční lahvičky vakcíny Adjuvanrix po smísení je alespoň 5 ml. Vakcína by měla být podávána v souladu s doporučeným dávkováním (viz bod 4.2).
5. Před každou aplikací se injekční lahvička musí protřepat a vizuálně zkontrolovat na přítomnost jakýchkoli cizích částic a/nebo abnormálního fyzikálního vzhledu. V případě zpozorování něčeho neobvyklého (včetně částic pryže ze zátky), je nutno vakcínu znehodnotit.
6. Jedna dávka vakcíny 0,5 ml se odebere do 1 ml injekční stříkačky a podává se intramuskulárně. K 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. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/578/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 18. července 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

31/07/2019

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