

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREFLUCEL

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaná, připravovaná na buněčných kulturách)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Viry chřipky (inaktivované, štěpené) následujících kmenů*

A/California/07/2009 (H1N1)	15 mikrogramů HA**
A/Victoria/361/2011 (A/H3N2)	15 mikrogramů HA**
B/Hubei-Wujiagang/158/2009 (B)	15 mikrogramů HA**
	na 0,5 ml dávky

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

**hemaglutinin

Toto složení vakcíny odpovídá doporučení WHO (severní polokoule) a rozhodnutí EU pro sezónu 2012/2013.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Přípravek PREFLUCEL je čirá až opalescentní suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky u dospělých a starších osob.

Přípravek PREFLUCEL se má používat podle oficiálních doporučení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (ve věku 18 let a starší) a starší osoby (nad 60 let věku): 0,5 ml

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u osob mladších 18 let nebyla hodnocena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Imunizace má být provedena intramuskulární injekcí (do musculus deltoideus).

Návod pro přípravu vakcíny před jejím podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo rezidua (např. formaldehyd, benzonázu nebo sacharózu).

U pacientů se středně závažným nebo závažným akutním onemocněním s nebo bez horečky se doporučuje odložit imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín má být vždy připravena k okamžitému použití odpovídající medicína a lékařský dohled pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny.

U přípravku PREFLUCEL byla hlášena anafylaxe.

Přípravek PREFLUCEL nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně.

Protilátková odpověď u pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být nedostatečná.

Podobně jako u jiných intramuskulárních injekcí má být přípravek PREFLUCEL podáván s opatrností u osob s krvácivými onemocněními jako je hemofilie nebo kteří podstupují antikoagulační léčbu, aby se předešlo riziku hematomu po podání injekce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 0,5 ml, tj. v podstatě neobsahuje sodík.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek PREFLUCEL může být podán současně s jinými vakcínami. Nemíchejte s jinou vakcínou ve stejné injekční stříkačce nebo injekční lahvičce. Imunizace má být provedena do různých končetin. Je třeba zmínit, že nežádoucí účinky mohou být intenzivnější. Imunitní odpověď může být snížena, jestliže pacient podstupuje imunosupresivní léčbu.

Ačkoli to nebylo pozorováno u přípravku PREFLUCEL, po vakcinaci proti chřipce byly zaznamenány falešně pozitivní výsledky sérologických testů při použití metody ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a především HTLV1. Tyto falešně pozitivní výsledky je možno vyloučit metodou Western Blot. Přechodně falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny IgM odpovědí na vakcínu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost přípravku PREFLUCEL během těhotenství a kojení nebyla hodnocena v klinických studiích. Obecně údaje z očkování těhotných žen nenaznačují, že by očkování mohlo mít negativní dopad na plod či matku. Použití této vakcíny lze zvážit od druhého trimestru těhotenství. Před předepsáním přípravku PREFLUCEL se lékařům doporučuje pečlivě zvážit možná rizika a přínosy u každé jednotlivé osoby. U těhotných žen, jejichž zdravotní stav zvyšuje riziko chřipkových komplikací, může být vakcína podána podle národních doporučení.

Kojení

Přípravek PREFLUCEL lze použít v období kojení.

Fertilita

Účinky vakcíny PREFLUCEL na fertilitu u mužů nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PREFLUCEL nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti při používání přípravku PREFLUCEL vycházejí z údajů klinických studií zahrnujících více než 10 000 dospělých a starších pacientů (8 600 dospělých ve věku 18-59 let; 2 225 starších ve věku nad 60 let). Nejčastější nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích byly bolest hlavy, myalgie, bolest v místě vpichu, únava a malátnost. Přípravek PREFLUCEL nebyl studován u pediatrické populace.

Seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků jsou hlášeny jako:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Třída orgánového systému	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*		Senzitivní poškození* (hypoestezie, hyperestezie, parestezie)	Dysgeuzie
Poruchy oka			Oční hyperemie Iritace oka Sekrece z oka*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Orofaryngeální bolest Rhinorrhoea	Podráždění hrdla Faryngeální edém Dušnost	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea* Zvracení*	Abdominální bolest	Dysfagie*
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Hyperhidróza	Pruritus Erytém	Kopřivka
Vyšetření		Zvýšený krevní tlak		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie	Arthralgie*	Muskuloskeletální ztuhlost	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu: bolest*	Reakce v místě vpichu: otok, erytém, indurace*	Reakce v místě vpichu: Pruritus, Hemoragie Pocit tepla*	
	Systémové reakce:	Systémové reakce:	Systémové reakce: hrudní dyskomfort	Periferní edém

	únava, malátnost	zimnice, pyrexie		
Cévní poruchy				Synkopa

* Tyto reakce obvykle odezní bez léčby během 1 - 2 dnů.

Byl hlášen případ roztroušené sklerózy u jednoho muže. První příznaky se objevily 6 týdnů po vakcinaci. Příčinnou souvislost s vakcinací nelze vyloučit.

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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Není pravděpodobné, že by předávkování mohlo mít nějaký nežádoucí účinek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcína proti chřipce, čištěný antigen, ATC kód: J07BB02

Séroprotektce je obvykle dosažena během 2 až 3 týdnů. Trvání post-vakcinační imunity k homologním kmenům nebo ke kmenům blízkce příbuzným kmenům ve vakcíně se liší, ale obvykle je to 6 až 12 měsíců.

Klinická účinnost

Klinická účinnost vakcíny proti chřipkové infekci byla sledována během chřipkové sezóny 2008/2009 v pivotní randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené klinické studii fáze III u zdravých dobrovolníků ve věku 18 až 49 let, kteří dostávali přípravek PREFLUCEL (N=3626) nebo placebo (N=3620). Účinnost přípravku PREFLUCEL byla definována jako prevence chřipkové infekce potvrzená kultivací (CCII) shodných a neshodných kmenů.

Odhadovaná účinnost vakcíny Během chřipkové sezóny 2008/2009*		
Kmeny chřipky	Shodné kmeny**	Shodné a neshodné kmeny společně***
	Dospělí ve věku 18 - 49 let N = 3 626	Dospělí ve věku 18 - 49 let N = 3 626
A/H1N1 (95% IS)	79,0% (59,7 až 89,0)	75,2% (55,4 až 86,2)
A/H3N2 (95% IS)	50,0% ¹ (-173,0 až 90,8)	50,0% (-173,0 až 90,8)
A kmeny společně (95% IS)	77,0% (57,9 až 87,4)	73,5% (54,0 až 84,7)
B kmen (95% IS)	100% ² (4,1 až 100,0)	60,1% ³ (9,5 až 82,4)
VŠECHNY kmeny (95% IS)	78,5% (60,8 až 88,2)	71,5% (54,7 až 82,1)

* Klinické hodnocení fáze III prováděné v USA během chřipkové sezóny 2008/2009

** Účinnost proti kmenům chřipky antigeně podobným kmenům vakcíny (potvrzeno)

kulturou virů)

*** Účinnost proti kmenům chřipky bez ohledu na shodu antigenů (potvrzeno kulturou virů a / nebo RT-PCR)

¹ 2 dokumentované CCII ve vakcinované skupině a 4 dokumentované případy v placebové skupině

² 4 dokumentované CCII, všechny v placebové skupině

³ Bylo izolováno 28 chřipkových kmenů B, ze kterých 4 představovaly hladinu linie odpovídající vakcinačnímu kmeni (Yamagata linie)

Účinnost vakcíny kalkulovaná pro všechny kmeny, bez ohledu na jejich antigenní shodu, byla v průběhu studie konzistentní, s průměrnou kumulativní účinností 68% - 83% za týden během celé chřipkové sezóny.

Imunogenita

Imunitní odpovědi na jednotlivé antigeny v pilotní klinické studii fáze III u dospělých ve věku 18-49 let (2008/2009) jsou shrnuty v tabulce níže.

PREFLUCEL			
Kmenově specifické anti-HA protilátky	A/H1N1	A/H3N2	B
	Dospělí ve věku 18 – 49 let N=3473	Dospělí ve věku 18 – 49 let N=3473	Dospělí ve věku 18 – 49 let N=3473
Poměr séroprotektce* (95% IS)	88,0% (86,8 až 89,0)	93,3% (92,4 až 94,1)	97,1% (96,5 až 97,7)
Poměr sérokonverze** (95% IS)	70,4% (68,9 až 71,9)	79,1% (77,7 až 80,4)	65,7% (64,1 až 67,3)
Geometrický průměr vzestupu*** (95% IS)	11,1 (10,52 až 11,74)	13,5 (12,85 až 14,20)	7,6 (7,22 až 7,97)

* Séroprotektce = HI titr \geq 40

** Sérokonverze = negativní titr HI před vakcinací a post-vakcinační titr HI \geq 40: Významný vzestup = pozitivní titr HI před vakcinací a minimálně 4-násobný vzestup titru HI po vakcinaci

*** Geometrický průměr vzestupu je vzestup protilátkové odpovědi (titr inhibice hemaglutinace) po vakcinaci ve srovnání se situací před vakcinací. Vzestup protilátkové odpovědi je udáván jako geometrický průměr vzestupu titru protilátek každého jednotlivého subjektu 21 dní po vakcinaci ve srovnání s titrem před vakcinací.

V předchozí randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené klinické studii fáze III u zdravých dobrovolníků ve věku 18 až 49 let během sezóny 2007/2008 byl přípravek PREFLUCEL podán 1744 subjektům. Poměry séroprotektce u všech tří kmenů chřipky se pohybovaly od 75,9% do 97,1%, poměry sérokonverze od 57,0% do 71,7% a geometrické průměry vzestupu 21 dní po vakcinaci od 6,5 do 10,8 nad bazálními titry HI.

V randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii fáze III byla během sezóny 2008/2009 hodnocena imunogenita a bezpečnost přípravku PREFLUCEL u dospělých a starších osob (od 50 let věku). Byl podáván přípravek PREFLUCEL (N = 2842) nebo srovnávací trivalentní vakcína proti chřipce pomnožená na vejcích (N = 366). Poměry séroprotektce, sérokonverze a geometrický průměr vzestupu jsou shrnuty v tabulce níže:

PREFLUCEL						
Kmenově specifické anti-HA protilátky	A/H1N1		A/H3N2		B	
	Věk 50-59 let N=1248	Věk 60+ let N=1548	Věk 50-59 let N=1248	Věk 60+ let N=1548	Věk 50-59 let N=1248	Věk 60+ let N=1548
Poměr séroprotektce* (95% IS)	76,9% (74,5;79,2)	71,1% (68,7;73,3)	90,1% (88,3;91,7)	90,8% (89,3;92,2)	87,5% (85,5;89,3)	82,8% (80,8;84,6)
Poměr sérokonverze** (95% IS)	50,6% (47,7;53,4)	37,2 % (34,8;39,7)	70,1% (67,5; 72,6)	59,8% (57,3;62,3)	49,1% (46,3;51,9)	37,5% (35,0;39,9)
Geometrický průměr vzestupu*** (95% IS)	5,18 (4,78;5,63)	3,35 (3,14;3,57)	9,67 (8,86;10,55)	6,14 (5,71;6,59)	4,59 (4,25;4,97)	3,20 (3,00;3,40)

* Séroprotektce = Titr HI (≥ 40 , kritérium CHMP $> 70\%$ u subjektů ve věku 18 – 59 let a $> 60\%$ u subjektů starších 60 let

** Sérokonverze = negativní titr HI před vakcinací a post-vakcinační titr HI ≥ 40 : Významný vzestup = pozitivní titr HI před vakcinací a minimálně 4-násobný vzestup titru HI po vakcinaci, kritérium CHMP $> 40\%$ u subjektů ve věku 18 – 59 let a $> 30\%$ u subjektů starších 60 let

*** Geometrický průměr vzestupu je vzestup protilátkové odpovědi (titr inhibice hemaglutinace) po vakcinaci srovnávaný se situací před vakcinací. Vzestup protilátkové odpovědi je udáván jako geometrický průměr vzestupu titru protilátek každého jednotlivého subjektu 21 dní po vakcinaci ve srovnání s titrem před vakcinací, kritérium CHMP $> 2,5$ u subjektů ve věku 18 – 59 let a $> 2,0$ u subjektů starších 60 let

Aktivní komparátory pomnožené na vejcích dosáhly poměry séroprotektce v průřezu všech tří kmenů chřipky v rozmezí od 86,7% do 95,8% a 79,7% až 96,2% u subjektů ve věku 50 – 59 let (N=143), resp. u subjektů starších 60 let (N=212). 21 dní po vakcinaci byly poměry sérokonverze 61,5% až 87,4% (u subjektů ve věku 50-59 let) a 47,6% až 72,6% (subjekty ve věku 60 let a starší). Geometrický průměr vzestupu 21 dní po vakcinaci se pohyboval v rozmezí 5,8 až 13,9, resp. 4,0 až 10,7 v uvedených věkových skupinách.

Přípravek PREFLUCEL nebyl zkoumán u pediatrické populace, proto nejsou údaje o imunitní odpovědi pro tuto věkovou skupinu k dispozici (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Přípravek PREFLUCEL byl dobře tolerován a imunogenní u myší, potkanů a morčat. Ve studiích toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání u potkanů nebyly prokázány žádné známky systémové toxicity a vakcína byla místně dobře snášena. Genotoxicita a kancerogenní potenciál nebyly hodnoceny, protože tyto studie nejsou u vakcín vhodné. Ve vývojových a reprodukčních studiích u potkanů nebyly po vakcinaci matek zaznamenány žádné nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

trometamol
chlorid sodný
polysorbát 80
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto nesmí být přípravek PREFLUCEL mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček (sklo typu I) s pístovou zátkou neobsahující latex (brombutylová pryž), s připojenou jehlou;
1 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček (sklo typu I) s pístovou zátkou neobsahující latex (brombutylová pryž), bez připojené jehly;

Každá injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml suspenze. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před aplikací by měla vakcína mít pokojovou teplotu. Před podáním předplněnou injekční stříkačku důkladně protřepejte, aby se suspenze vakcíny řádně promíchala. Po protřepání je přípravek PREFLUCEL čirá až opalescentní suspenze. Vakcína má být před podáním vizuálně zkontrolována s ohledem na výskyt jakýchkoliv částic a/nebo změnu fyzikálního vzhledu. Pokud jsou přítomny jakékoli změny vzhledu, vakcínu zlikvidujte.

Sejměte ochranný kryt jehly následovně:

1. Předplněnou stříkačku přidržte v dolní části ochranného krytu jehly fixované ke skleněnému tělu stříkačky (Obr. 1).
2. Horní část krytu jehly uchopte druhou rukou mezi palec a ukazovák a pootočte, abyste rozlomili svár (evidentní přerušení) (Obr. 2).
3. Oddělenou část ochranného krytu jehly sejměte z jehly vertikálním pohybem (Obr. 3).



Obr. 1

Obr. 2

Obr. 3

Po odstranění ochranného krytu jehly má být přípravek PREFLUCEL ihned použit.

Aby nedošlo k porušení sterility a/nebo ucpaní jehly, nesmí být jehla ponechána delší dobu bez ochrany. Proto má být kryt jehly sejmут až po protřepání a bezprostředně před aplikací.

Doplňující informace pro přípravek PREFLUCEL v injekční stříkačce bez připojené jehly:
Po odstranění ochranného krytu injekční stříkačky, připojte ihned jehlu a před aplikací odstraňte ochranný kryt jehly. Jakmile je jehla připojena, vakcína musí být ihned aplikována.

K minimalizaci rizika lokálních nežádoucích reakcí je třeba vyvarovat se kapek na špičce vnějšího povrchu jehly před aplikací. Pokud je používán alkohol v místě aplikace injekce, měl by před vakcinací zcela vyschnout a neměl by přijít do styku s vakcínou.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nanotherapeutics Bohumil s.r.o.
Bohumil 138
281 63 Jevany
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/772/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29.9.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 22.3.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.4.2016