

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Adjupanrix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po premešanju 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

razcepljen virus influence, inaktiviran, z vsebnostjo antigena^{*}, ki ustreza:

uporabljenemu sevu (NIBRG-14), ki je podoben sevu A/VietNam/1194/2004 (H5N1)
3,75 mikrogramov^{**}

* namnožen v jajcih

** hemaglutinin

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

Adjuvans AS03, ki je sestavljen iz skvalena (10,69 miligramov), DL- α -tokoferola (11,86 miligramov) in polisorbata 80 (4,86 miligramov).

Viala, v kateri zmešate suspenzijo in emulzijo, je večodmerni vsebnik. Za število odmerkov v viali glejte poglavje 6.5.

Pomožna snov z znanim učinkom

Cepivo vsebuje 5 mikrogramov tiomersala (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje

Suspenzija je brezbarvna, rahlo opalescentna tekočina.

Emulzija je belkasta do rumenkasta homogena mlečna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v uradno razglašeni pandemski razmerah.

Adjupanrix je treba uporabljati v skladu z uradnimi smernicami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Osebe, ki predhodno niso bile cepljene s cepivom Prepandrix

Odrasli, starejši od 18 let:

En odmerek 0,5 ml na izbrani dan.

Za največjo učinkovitost je treba drugi odmerek 0,5 ml dati po presledku najmanj treh tednov in do dvanajst mesecev po prvem odmerku.

Na podlagi zelo omejenih podatkov kaže, da lahko odrasli, starejši od 80 let, potrebujejo za doseganje imunskega odziva dvojni odmerek cepiva Adjupanrix na izbrani datum in znova po presledku vsaj treh tednov (glejte poglavje 5.1).

Osebe, ki so bile predhodno cepljene z enim ali dvema odmerkoma Prepandrixa, ki vsebuje HA iz druge gruč (clade) istega podtipa gripe, kot je pandemski virus influence:

Odrasli, starejši od 18 let: en odmerek 0,5 ml na izbrani dan.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih od 3 do 9 let, je malo podatkov o varnosti in imunogenosti cepiva Adjupanrixin polovičnega odmerka istega cepiva (tj. 1,875 µg HA in pol količine adjuvansa AS03), uporabljenih na dan 0 in 21.

Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1, a priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Za dodatne informacije glejte poglavja 4.4, 4.8. in 5.1.

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati v mišico.

Če je uporabljen dvojni odmerek, je treba injekciji dati v nasprotni okončini, po možnosti v deltoidno mišico ali anterolateralni del stegna (odvisno od mišične mase).

Za navodila o mešanju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktična reakcija v anamnezi (tj. življenjsko nevarna) na katerokoli sestavino cepiva ali zaostanke v sledih (jajčni in piščančji proteini, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat ali natrijev deoksiholat). V pandemijskih razmerah bo cepljenje morda vseeno upravičeno, vendar ob zagotovitvi opreme za oživljanje, ki mora biti po potrebi nemudoma na voljo. Glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) za zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, tiomersal ali zaostanke (jajčne ali piščančje proteine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat ali natrijev deoksiholat).

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki bo v takšnem primeru nemudoma na voljo.

Če pandemijske razmere dopuščajo, je treba cepljenje odložiti pri bolnikih, ki imajo hujše obolenje s povišano telesno temperaturo ali akutno okužbo.

Cepiva Adjupanrix se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo. Podatkov o subkutani uporabi cepiva Adjupanrix ni. Zato mora zdravnik oceniti koristi in možna tveganja uporabe cepiva pri posameznikih s trombocitopenijo ali kakršnokoli motnjo strjevanja krvi, ki bi bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist odtehta tveganje krvavitve.

Na voljo ni podatkov o cepljenju s cepivi z adjuvansom AS03, pred ali po cepljenju z drugimi vrstami cepiv proti gripi, ki so namenjena za prepandemsko ali pandemsko uporabo.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Epidemiološke študije, povezane z drugim cepivom z adjuvansom AS03 (Pandemrix H1N1, ki ga izdeluje isti obrat kot cepivo Adjupanrix), so v več evropskih državah nakazale večje tveganje za narkolepsijo (s katapleksijo ali brez nje) pri cepljenih osebah v primerjavi z necepljenimi. Pri otrocih/mladostnikih (starih do 20 let) so te študije nakazale od 1,4 do 8 dodatnih primerov na 100.000 cepljenih oseb. Epidemiološki podatki, ki so na voljo za odrasle, starejše od 20 let, so nakazali približno 1 dodaten primer na 100.000 cepljenih oseb. Ti podatki kažejo, da se dodatno tveganje zmanjšuje z naraščajočo starostjo ob cepljenju. Trenutno ni dokazov, da bi bilo cepivo Adjupanrix morda povezano s tveganjem za narkolepsijo.

Pediatrična populacija

Klinični podatki otrok, mlajših od 6 let, ki so prejeli dva odmerka cepiva za pripravljenost na pandemijo ali cepiva proti zoonotični gripi (H5N1), kažejo večjo pogostnost zvišane telesne temperature (aksilarno ≥ 38 °C) po uporabi drugega odmerka. Zato je mlajšim otrokom (npr. do približno 6. leta starosti) po cepljenju priporočljivo kontrolirati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za znižanje zvišane telesne temperature (npr. antipiretična zdravila, če se zdi klinično potrebno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Adjupanrix z drugimi cepivi ni. Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba cepljenje opraviti na drugi okončini. Zavedati se je treba, da se neželeni učinki lahko stopnjujejo.

Če se bolnik zdravi z imunosupresivnimi oblikami zdravljenja, je imunski odziv lahko manjši.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testov na osnovi ELISA metode za odkrivanje protiteles proti virusu humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusu hepatitisa C in še posebej proti HTLV-1. V takšnih primerih je bil izvid na osnovi metode Western blot negativen. Prehodno lažno pozitivni rezultati so lahko posledica tvorbe IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Trenutno ni podatkov o uporabi cepiva Adjupanrix med nosečnostjo.

Cepivo z AS03, ki je vsebovalo HA iz H1N1v, je bilo uporabljeno pri nosečnicah v vseh trimesečjih nosečnosti. Trenutno je malo informacij o izidih pri okvirno več kot 200.000 ženskah, cepljenih med nosečnostjo. V več kot 100 nosečnostih, ki so jih spremljali med prospektivno klinično študijo, ni bilo dokazov o večjem tveganju neželenih izidov.

Študije na živalih, opravljene s cepivom Adjupanrix ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatki, pridobljeni pri nosečnicah, ki so bile cepljene z drugačnimi inaktiviranimi sezonskimi cepivi brez adjuvansa, ne nakazujejo na malformacije ali toksične učinke na plod ali novorojenca.

Cepivo Adjupanrix se lahko uporabi med nosečnostjo, če se oceni, da je potrebno in ob upoštevanju uradnih priporočil.

Dojenje

Cepivo Adjupanrix se lahko uporabi v obdobju dojenja.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8, "Neželeni učinki", lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

S kliničnimi študijami so ocenili pojavnost spodaj navedenih neželenih učinkov pri približno 5.000 preiskovancih, starih 18 let in več, ki so prejeli cepiva z vsaj 3,75 mikrograma HA/AS03.

Seznam neželenih učinkov

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih skupinah pogostnosti:

Pogostnosti so navedene kot:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Spodaj so navedeni neželeni učinki kliničnih preskušanj s cepivom za pripravljenost na pandemijo (za več informacij o cepivih za pripravljenost na pandemijo glejte poglavje 5.1).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: limfadenopatija

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: parestezije, somnolenca, omotica

Bolezni prebavil

Občasni: prebavni simptomi (kot so driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: ekhimoza na mestu injiciranja, močnejše znojenje

Občasni: srbenje, izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: artralgiya, mialgiya

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: induracija, otekline, bolečina in rdečina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, utrujenost

Pogosti: drgetanje, gripi podobna bolezen, reakcije na mestu injiciranja (kot so občutek toplote, srbenje)

Občasni: splošno slabo počutje

Pediatrična populacija

S klinično študijo (D-H5N1-009) so ocenili reaktogenost pri otrocih, starih od 3 do 5 in od 6 do 9 let, ki so dobili v presledku 21 dni bodisi dva odmerka za odrasle (tj. 0,5 ml) bodisi dva polovična odmerka za odrasle (tj. 0,25 ml) cepiva Adjuvanrix.

Po vsakem odmerku so opazili razliko v pogostnosti lokalno in splošno spodbujenih neželenih učinkov med polovičnim odmerkom za odrasle in polnim odmerkom za odrasle. Uporaba drugega polovičnega odmerka za odrasle ali polnega odmerka za odrasle ni povečala reaktogenosti, razen stopenj splošnih simptomov, ki so bile višje po drugem odmerku, zlasti kar zadeva deleže zvišane telesne temperature pri mlajših od 6 let. Pogostnost navedenih neželenih učinkov glede na odmerek je bila naslednja:

Neželeni učinek	3-5 let		6-9 let	
	Polovični odmerek za odrasle	Polni odmerek za odrasle	Polovični odmerek za odrasle	Polni odmerek za odrasle
induracija	9,9 %	18,6 %	12,0 %	12,2 %
bolečina	48,5 %	62,9 %	68,0 %	73,5 %
pordelost	10,9 %	19,6 %	13,0 %	6,1 %
oteklota	11,9 %	24,7 %	14,0 %	20,4 %
zvišana telesna temperatura (> 38 °C)	4,0 %	11,3 %	2,0 %	17,3 %
zvišana telesna temperatura (> 39 °C)	2,0 %	5,2 %	0 %	7,1 %
- pogostnost na odmerek	3,9 %	10,2 %	0 %	14,3 %
- pogostnost na preiskovanca				
zaspanost	7,9 %	13,4 %	NP	NP
razdražljivost	7,9 %	18,6 %	NP	NP
izguba apetita	6,9 %	16,5 %	NP	NP
drgetanje	1,0 %	12,4 %	4,0 %	14,3 %

NP = ni podatka

V drugih kliničnih študijah, v katerih so otroci v starosti od 6 mesecev do 17 let dobili cepivo proti zoonotični gripi (H5N1 A/Indonesia/05/2005, izdelano v Dresdnu v Nemčiji), so pri otrocih, mlajših od 6 let, po drugem odmerku opazili večjo pogostnost nekaterih neželenih učinkov (vključno z bolečino na mestu injiciranja, pordelostjo in zvišano telesno temperaturo).

- Spremljanje cepiva po pridobitvi dovoljenja za promet

Podatki o spremljanju cepiva Adjuvanrix po pridobitvi dovoljenja za promet niso na voljo.

Cepiva z AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/California/7/2009 (H1N1)

Po pridobitvi dovoljenja za promet s cepivi z AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA, pridobljenimi iz A/California/7/2009 (H1N1), so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Bolezni imunskega sistema
anafilaksa, alergijske reakcije

Bolezni živčevja
febrilne konvulzije

Bolezni kože in podkožja
angioedem, generalizirane kožne reakcije, urtikarija

Interpandemska trivalentna cepiva

Med spremljanjem interpandemskih trivalentnih cepiv po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Redki:
Nevralgija, prehodna trombocitopenija.

Zelo redki:
Vaskulitis s prehodno prizadetostjo ledvic.
Nevrološke motnje, kot so encefalomyelitis, nevritis in Guillain-Barréjev sindrom.

Cepivo kot konzervans vsebuje tiomersal (organska živosrebrova spojina), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02

Farmakodinamični učinki

V tem poglavju so navedene klinične izkušnje pri cepljenju s cepivi za pripravljenost na pandemijo.

Cepiva za pripravljenost na pandemijo vsebujejo antigene virusa influence, ki se razlikujejo od antigenov virusa influence, ki trenutno kroži med prebivalstvom. Te antigene se lahko obravnava kot

“nove” antigene in simulirajo razmere, kjer ciljna populacija za cepljenje še ni bila v stiku z antigenom. Podatki, pridobljeni s cepivom za pripravljenost na pandemijo, podpirajo strategijo cepljenja, ki bo verjetno uporabljena za pandemska cepiva: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni s cepivi za pripravljenost na pandemijo, so relevantni za pandemska cepiva.

Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Odrasli, stari do 18 do 60 let

V kliničnih študijah, v katerih so ocenjevali imunogenost cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljeno iz A/Vietnam/1194/2004 pri preiskovancih starih 18-60 let, so bili odzivi antihemaglutininjskih (anti-HA) protiteles naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004				
	shema 0, 21 dni (D-Pan-H5N1-002)		shema 0, 6 mesecev (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dni po prvem odmerku n=925	21 dni po drugem odmerku n=924	21 dni po prvem odmerku n=55	7 dni po drugem odmerku n=47	21 dni po drugem odmerku n=48
Delež serološke zaščite ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Delež serokonverzije ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Faktor serokonverzije ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) \geq 1:40;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer \geq 1:40, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino titra (GMT – *geometric mean titre*) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

Po dveh odmerkih apliciranih 21 dni ali 6 mesecev narazen je 96,0 % preiskovancev imelo 4-krat večji titer nevtralizacijskih protiteles v serumu, 98-100 % preiskovancev pa je imelo titer vsaj 1:80.

Preiskovance v D-Pan-H5N1-002 so spremljali glede trajanja imunskega odziva. Deleži serološke zaščite 6, 12, 24 in 36 mesecev po prvem odmerku so bili:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004			
	6 mesecev po prvem odmerku n=256	12 mesecev po prvem odmerku n=559	24 mesecev po prvem odmerku n=411	36 mesecev po prvem odmerku n=387
Delež serološke zaščite ¹	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) \geq 1:40;

Starejše osebe (>60 let)

V drugi klinični študiji (D-Pan-H5N1-010) je 297 preiskovancev, starejših od 60 let (razdeljenih v skupine od 61 do 70, 71 do 80 ter > 80 let), dobilo ali en ali dva odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) na dan 0 in 21. Na 42. dan so bili odzivi anti-HA protiteles naslednji:

anti-HA	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004 (D42)
---------	---

protitelesa						
	61 do 70 let		71 do 80 let		>80 let	
	Enojni odmerek n=91	Dvojni odmerek n=92	Enojni odmerek n=48	Dvojni odmerek n=43	Enojni odmerek n=13	Dvojni odmerek n=10
Delež serološke zaščite ¹	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Delež serokonverzije ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Faktor serokonverzije ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI - *haemagglutination inhibition*) $\geq 1:40$.

²Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

Na 42. dan je bil po dvakratni uporabi enega odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 μg HA iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) sicer dosežen ustrezen imunski odziv, vendar so po dvakratni uporabi dvojnega odmerka cepiva opazili večji odziv.

Zelo omejeni podatki pri seronegativnih preiskovancih, starejših od 80 let ($n = 5$) so pokazali, da noben preiskovanec ni dosegel serološke zaščite po dvakratni uporabi enega odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 μg HA iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Po dvakratni uporabi dvojnega odmerka cepiva pa je bil delež serološke zaščite na 42. dan 75 %.

Preiskovance v D-Pan-H5N1-010 so spremljali glede trajanja imunskega odziva. Deleži serološke zaščite 6, 12 in 24 mesecev po cepljenju so bili:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004					
	6 mesecev po cepljenju		12 mesecev po cepljenju		24 mesecev po cepljenju	
	Enojni odmerek (n=140)	Dvojni odmerek (n=131)	Enojni odmerek (n=86)	Dvojni odmerek (n=81)	Enojni odmerek (n=86)	Dvojni odmerek (n=81)
Delež serološke zaščite ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI - *haemagglutination inhibition*) $\geq 1:40$.

Poleg tega je imelo v posameznih odmernih skupinah na 42. dan 4-kraten porast titrov nevtralizirajočih protiteles v serumu 44,8 % in 56,1 % preiskovancev in titer vsaj 1:80 96,6 % in 100 % preiskovancev.

Dvanajst in štiriindvajset mesecev po cepljenju so bili titri nevtralizirajočih protiteles naslednji:

Nevtralizirajoča protitelesa v serumu	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004			
	12 mesecev po cepljenju		24 mesecev po cepljenju	
	Enojni odmerek n=51	Dvojni odmerek n=54	Enojni odmerek n=49	Dvojni odmerek n=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Delež serokonverzije ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %

$\geq 1:80^3$	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %
---------------	--------	--------	--------	-------

¹ Geometrična sredina titrov

² 4-kratno povečanje serumskih titrov nevtralizirajočih protiteles

³ % preiskovancev, ki so dosegli serumski titer nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80

Pediatrična populacija

Otroci, stari od 3 do 9 let

V klinični študiji (D-Pan-H5N1-009) so otroci, stari od 3 do 5 in od 6 do 9 let, dvakrat dobili bodisi polni odmerek (0,5 ml) bodisi polovični odmerek (0,25 ml) cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) na dan 0 in dan 21. Na dan 42 so bili odzivi protiteles anti-HA naslednji:

Anti-Ha protitelesa	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004			
	3 do 5 let		6 do 9 let	
	Polovični odmerek n=49	Polni odmerek n=44	Polovični odmerek n=43	Polni odmerek n=43
Delež serološke zaščite ¹	95,9%	100%	100%	100%
Delež serokonverzije ²	95,9%	100%	100%	100%
Faktor serokonverzije ³	78,5	191,3	108,1	176,7

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI - *haemagglutination inhibition*) $\geq 1:40$.

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra.

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

Klinični pomen hemaglutininskega inhibicijskega (HI) titra $\geq 1:40$ pri otrocih ni znan.

Preiskovance v D-Pan-H5N1-009 so spremljali glede trajanja imunskega odziva. Deleži serološke zaščite 6, 12 in 24 mesecev po cepljenju so bili:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004					
	3 do 5 let					
	6 mesecev po cepljenju		12 mesecev po cepljenju		24 mesecev po cepljenju	
	Polovični odmerek (n=50)	Polni odmerek (n=29)	Polovični odmerek (n=47)	Polni odmerek (n=27)	Polovični odmerek (n=27)	Polni odmerek (n=26)
Delež serološke zaščite ¹	56,0 %	82,8 %	38,3 %	48,1 %	38,3 %	73,1 %

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI - *haemagglutination inhibition*) $\geq 1:40$.

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004					
	6 do 9 let					
	6 mesecev po cepljenju		12 mesecev po cepljenju		24 mesecev po cepljenju	
	Polovični odmerek (n=44)	Polni odmerek (n=41)	Polovični odmerek (n=37)	Polni odmerek (n=35)	Polovični odmerek (n=37)	Polni odmerek (n=34)
Delež serološke	63,6 %	78,0 %	24,3 %	62,9 %	24,3 %	67,6 %

zaščite ¹						
----------------------	--	--	--	--	--	--

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI - *haemagglutination inhibition*) $\geq 1:40$.

Na dan 42 ter po 6, 12 in 24 mesecih so bili odzivi nevtralizirajočih protiteles naslednji:

Nevtralizirajoča protitelesa v serumu	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004				
	3 do 5 let				
	21 dni po 2. odmerku		6 mesecev po cepljenju	12 mesecev po cepljenju	24 mesecev po cepljenju
	Polovični odmerek n=47	Polni odmerek n=42	Polovični odmerek n=49	Polovični odmerek n=47	Polovični odmerek n=47
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5
Delež serokonverzije ²	95,6 %	97,4 %	87,2 %	82,2 %	80,0 %
$\geq 1:80$ ³	100 %	100 %	100 %	93,6 %	95,7 %

¹ Geometrična sredina titrov

² 4-kratno povečanje serumskih titrov nevtralizirajočih protiteles

³ % preiskovancev, ki so dosegli serumski titer nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80

Nevtralizirajoča protitelesa v serumu	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004				
	6 do 9 let				
	21 dni po 2. odmerku		6 mesecev po cepljenju	12 mesecev po cepljenju	24 mesecev po cepljenju
	Polovični odmerek n=42	Polni odmerek N=42	Polovični odmerek n=40	Polovični odmerek n=36	Polovični odmerek n=38
GMT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Delež serokonverzije ²	100 %	100 %	95,0 %	67,6 %	63,9 %
$\geq 1:80$ ³	100 %	100 %	100 %	86,1 %	97,4 %

¹ Geometrična sredina titrov

² 4-kratno povečanje serumskih titrov nevtralizirajočih protiteles

³ % preiskovancev, ki so dosegli serumski titer nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij s cepivom Adjuvanrix pri eni ali več podskupinah pediatrične populacije za okužbo z gripo, povzročeno s sevom v cepivu, ali s sevom, sorodnim sevu v cepivu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Imunski odziv proti A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

V klinični študiji (Q-Pan-H5N1-001), v kateri je 140 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, dobilo dva odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 μg HA iz A/Indonesia/05/2005, je bil odziv anti-HA protiteles naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Indonesia/05/2005		
	21. dan n=140	42. dan n=140	180. dan n=138
Delež serološke zaščite ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Delež serokonverzije ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Faktor serokonverzije ³	4,7	95,3	5,2

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$;

²Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

4-kraten porast titrov nevtralizirajočih protiteles v serumu so 21 dni po prvem odmerku opazili pri 79,2 % preiskovancev, 21 dni po drugem odmerku pri 95,8 % in 6 mesecev po drugem odmerku pri 87,5 %.

V drugi študiji je 49 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, na dan 0 in 21 dobilo dva odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Indonesia/05/2005. Na 42. dan je bil delež serokonverzije anti-HA protiteles 98 %, vsi preiskovanci so bili serološko zaščiteni in faktor serokonverzije je bil 88,6. Poleg tega so imeli vsi preiskovanci titre nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80.

Navzkrižni imunski odzivi na cepivo z adjuvansom AS03 in vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Odrasli, stari do 18 do 60 let

Odzivi anti-HA proti A/Indonesia/05/2005 so bili po uporabi cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 naslednji:

anti-HA protitelesa	A/Indonesia/5/2005		
	shema 0, 21 dni, (D-Pan-H5N1-002)	shema 0, 6 mesecev (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dni po drugem odmerku n=924	7 dni po drugem odmerku n = 47	21 dni po drugem odmerku n=48
Delež serološke zaščite* ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Delež serokonverzije ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Faktor serokonverzije ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA ≥ 1:40

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) ≥ 1:40;

²Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer ≥ 1:40, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

4-kraten porast titra nevtralizirajočih protiteles v serumu proti A/Indonesia/5/2005 so ugotovili pri >90 % preiskovancev po dveh odmerkih ne glede na shemo. Po dveh odmerkih apliciranih v razmaku 6 mesecev so vsi preiskovanci imeli titre vsaj 1:80.

Preiskovance v študiji D-Pan-H5N1-002 so spremljali glede trajanja prisotnosti anti-HA protiteles proti A/Indonesia/5/2005. Deleži serološke zaščite so bili 6. mesec 2,2 %, 12. mesec 4,7 %, 24. mesec 2,4 % in 36. mesec 7,8 %.

V drugi študiji (D-Pan-H5N1-007) pri 50 preiskovancih, starih od 18 do 60 let, so bili deleži serološke zaščite anti-HA protiteles 21 dni po drugem odmerku cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 20 % proti A/Indonesia/5/2005, 35 % proti A/Anhui/01/2005 in 60 % proti A/Turkey/Turkey/1/2005.

Starejše osebe (>60 let)

Pri 297 preiskovancih, starejših od 60 let, sta bila deleža serološke zaščite anti-HA protiteles in serokonverzije proti A/Indonesia/05/2005 na 42. dan po dveh odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z

vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 23 %, dejavnik serokonverzije pa je bil 2,7. Pri 87 testiranih preiskovancih je bil titer nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:40 pri 87 % in vsaj 1:80 pri 67 %.

Preiskovance v študiji D-Pan-H5N1-010, ki so prejeli en odmerek, so spremljali glede trajanja prisotnosti anti-HA protiteles proti A/Indonesia/5/2005. Deleži serološke zaščite so bili 12. mesec 16,3 % in 24. mesec 4,7 %. Deleža serokonverzije za nevtralizirajoča protitelesa proti A/Indonesia/5/2005 sta bila 12. mesec 15,7 % in 24. mesec 12,2 %. Odstotek preiskovancev, ki so dosegli titre nevtralizirajočih protiteles > 1/80, je bil 12. mesec 54,9 % in 24. mesec 44,9 %.

Pediatrična populacija

Otroci, stari od 3 do 9 let

Pri preiskovancih, starih od 3 do 5 in od 6 do 9 let, ki so dvakrat dobili bodisi polni bodisi polovični odmerek cepiva z adjuvansom AS03 in z vsebnostjo 3,75 µg HA, pridobljenega iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), so bili odzivi anti-HA protiteles na 42. dan naslednji:

anti-Ha protitelesa	Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005			
	3 do 5 let		6 do 9 let	
	Polovični odmerek n=49	Polni odmerek n=44	Polovični odmerek n=43	Polni odmerek n=43
Delež serološke zaščite ¹	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Delež serokonverzije ²	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Faktor serokonverzije ³	10,7	33,6	12,2	18,5

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-*haemagglutination inhibition*) \geq 1:40;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer \geq 1:40, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

Preiskovance v D-Pan-H5N1-009 so spremljali glede trajanja imunskega odziva. Deleži serološke zaščite 6., 12. in 24. mesec so bili:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005					
	3 do 5 let					
	6. mesec		12. mesec		24. mesec	
	Polovični odmerek n=49	Polni odmerek n=27	Polovični odmerek n=47	Polni odmerek n=27	Polovični odmerek n=47	Polni odmerek n=26
Delež serološke zaščite ¹	6,1 %	70,4 %	36,2 %	44,4 %	10,6 %	53,8 %

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-*haemagglutination inhibition*) \geq 1:40;

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005		
	6 do 9 let		
	6. mesec	12. mesec	24. mesec

	Polovični odmerek n=42	Polni odmerek n=34	Polovični odmerek n=36	Polni odmerek n=35	Polovični odmerek n=37	Polni odmerek n=34
Delež serološke zaščite ¹	4,8 %	64,7 %	19,4 %	42,9 %	10,8 %	29,4 %

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-*haemagglutination inhibition*) $\geq 1:40$;

Poleg tega je v skupini otrok, ki so dobili pol odmerka cepiva, delež preiskovancev s titrom nevtralizirajočih protiteles nad 1:80 ostal visok do 24 mesecev po prvem odmerku. Odzivi nevtralizirajočih protiteles so bili naslednji:

Serumska nevtralizirajoča protitelesa	Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005							
	3 do 5 let				6 do 9 let			
	42. dan n=46	mesec 6 n=48	mesec 12 n=47	mesec 24 n=47	42. dan n=42	mesec 6 n=40	mesec 12 n=35	mesec 24 n=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Delež seropozitivnosti 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 %

¹ geometrična sredina titrov

² % preiskovancev s titri $\geq 1:28$

³ % preiskovancev, ki so dosegli titer nevtralizirajočih protiteles v serumu vsaj 1:80

Navzkrižni imunski odziv na cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 μ g HA iz A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Po dveh odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 μ g HA iz A/Indonesia/05/2005, uporabljenih na dan 0 in 21 pri 140 preiskovancih, starih od 18 do 60 let, je bil odziv anti-HA protiteles proti A/Vietnam/1194/2004 naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004	
	21. dan n = 140	42. dan n = 140
Delež serološke zaščite ¹	15 %	59,3 %
Delež serokonverzije ²	12,1 %	56,4 %
Faktor serokonverzije ³	1,7	6,1

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$.

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili seronegativni pred cepljenjem in imajo zaščitni titer po cepljenju $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra.

³ Faktor serokonverzije: razmerje geometrične sredine titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

180. dan je bil delež serokonverzije 13 %.

4-kraten porast titrov nevtralizirajočih protiteles proti A/Vietnam v serumu je bil dosežen pri 49 % preiskovancev 21 dni po prvem odmerku, pri 67,3 % 21 dni po drugem odmerku in pri 44,9 % 6 mesecev po drugem odmerku.

Drugačna shema cepljenja

V študiji D-H5N1-012 so raziskali podaljšan presledek med odmerki: skupina preiskovancev, starih od 18 do 60 let, je v tej študiji dobila dva odmerka cepiva Adjuvanrix v presledku

6 mesecev ali 12 mesecev. Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil pri preiskovancih, ki so dobili cepivo v presledku 6 mesecev, delež serološke zaščite proti A/Vietnam/1194/2004 89,6 % in delež odziva na cepivo 95,7 %. Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil pri preiskovancih, ki so dobili cepivo v presledku 12 mesecev, delež serološke zaščite proti A/Vietnam/1194/2004 92,0 % in delež odziva na cepivo 100 %.

V tej študiji so opažali tudi navzkrižne imunske odzive proti A/Indonesia/5/2005. Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil pri preiskovancih, ki so dobili cepivo v presledku 6 mesecev, delež serološke zaščite 83,3 % in delež odziva na cepivo 100 %. Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil pri preiskovancih, ki so dobili cepivo v presledku 12 mesecev, delež serološke zaščite 84,0 % in delež odziva na cepivo 100 %.

En odmerek cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Indonesia/05/2005, uporabljen po enem ali dveh odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004

V klinični študiji (D-Pan-H5N1-012) so preiskovanci, stari od 18 do 60 let, dobili cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA bodisi iz A/Vietnam/1194/2004 bodisi Indonesia/5/2005 šest mesecev po enem ali dveh primarnih odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 na dan 0 (en odmerek) oz. na dan 0 in 21 (dva odmerka). Odzivi anti-HA so bili naslednji:

anti-HA protitelesa	Proti A/Vietnam 21 dni po obnovitvi z A/Vietnam n = 46		Proti A/Indonesia 21 dni po obnovitvi z A/Indonesia n = 49	
	Po enem primarnem odmerku	Po dveh primarnih odmerkih	Po enem primarnem odmerku	Po dveh primarnih odmerkih
Delež serološke zaščite ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Obnovitveni delež serokonverzije ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Obnovitveni dejavnik ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) \geq 1:40.

²Obnovitveni delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili seronegativni pred obnovitvenim odmerkom in imajo zaščitni titer po cepljenju \geq 1:40, ali so bili pred obnovitvenim odmerkom seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra.

³Obnovitveni dejavnik; razmerje geometrične sredine titra (GMT) po obnovitvenem odmerku in GMT pred obnovitvenim odmerkom.

Ne glede na to, ali sta bili 6 mesecev prej uporabljena eden ali dva odmerka primarnega cepiva so bili deleži serološke zaščite proti A/Indonesia po odmerku cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 $>$ 80 %, deleži serološke zaščite proti A/Vietnam po odmerku cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Indonesia/05/2005 pa $>$ 90 %. Ne glede na tip HA v cepivu in število prejšnjih odmerkov so vsi preiskovanci dosegli titer nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80 proti vsakemu od obeh sevov.

V drugi klinični študiji (D-Pan-H5N1-015) je 39 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, dobilo cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA, pridobljenega iz A/Indonesia/05/2005 štirinajst mesecev potem, ko so dobili dva odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 na dan 0 in 21. Delež serološke zaščite proti A/Indonesia je bil 21 dni po obnovitvenem cepljenju 92 % in 180. dan 69,2 %.

V klinični študiji (D-Pan-H5N1-038) je 387 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, prejelo 1 odmerek cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA, pridobljenega iz A/Indonesia/05/2005 36

mesecev potem, ko so prejeli dva odmerka A/Vietnam/1194/2004. Delež serološke zaščite proti A/Indonesia/5/2005 21. dni po obnovitvenem cepljenju je bil 100 %, delež serokonverzije po obnovitvenem cepljenju 99,7 % in faktor obnovitve 123,8.

Podatki iz predkliničnih študij:

Sposobnost za indukcijo zaščite proti homolognim in heterolognim cepilnim sevom so ocenili predklinično s provokacijskim modelom pri belem dihurju.

V vsakem poskusu so štiri skupine s šestimi živalmi intramuskularno cepili s cepivom, ki je imelo kot adjuvans AS03 in je vsebovalo HA, pridobljen iz H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). V homolognem provokacijskem poskusu so raziskovali odmerke 15, 5, 1,7 ali 0,6 mikrograma HA, v heterolognem provokacijskem poskusu pa odmerke 15, 7,5, 3,8 ali 1,75 mikrograma HA. Kontrolne skupine so vključevale dihurje, ki so prejeli samo adjuvans, cepivo brez adjuvansa (15 mikrogramov HA) ali fiziološko raztopino fosfatnega pufra. Dihurje so cepili na 0. in 21. dan, nato pa so 49. dan intratrahealno prejeli letalen odmerek bodisi H5N1/A/Vietnam/1194/04 bodisi heterolognega H5N1/A/Indonesia/5/05. Od živali, ki so prejele cepivo z adjuvansom, jih je bilo proti smrtni homologni provokaciji zaščiteno 87 %, proti heterologni pa 96 %. Pri cepljenih živalih se je v primerjavi s kontrolnimi zmanjšalo tudi izločanje virusa iz zgornjih dihal, kar kaže na manjše tveganje za prenos virusa. V kontrolnih skupinah so vse živali – tako tiste, ki niso dobile adjuvansa, kot tiste, ki so ga – poginile ali so jih morali žrtvovati, ker so bile tik pred poginom, od tri do štiri dni po začetku provokacije.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v 'izjemnih okoliščinah'.

To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne tolerance, plodnosti pri samicah, embrio-fetalne in postnatalne toksičnosti (do konca obdobja laktacije) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s suspenzijo:

polisorbat 80

oktoksinol 10

tiomersal

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)

kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)

kalijev klorid (KCl)

magnezijev klorid (MgCl_2)

voda za injekcije

Viala z emulzijo:

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)

kalijev dihidrogenfosfat (KH₂PO₄)
kalijev klorid (KCl)
voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

Po mešanju morate cepivo uporabiti v 24 urah. Dokazano je bilo, da je cepivo, pripravljeno za uporabo, pri temperaturi 25°C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po mešanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje:

- eno pakiranje s 50 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml suspenzije z zamaškom iz butilne gume.
- dve pakiranji s 25 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml emulzije z zamaškom iz butilne gume.

Količina po premešanju 1 viala suspenzije (2,5 ml) in 1 viala emulzije (2,5 ml) ustreza 10 odmerkom cepiva (5 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Cepivo Adjuvanrix je na voljo v dveh vsebnikih:

Suspenzija: večodmerna viala z antigenom

Emulzija: večodmerna viala z adjuvansom

Pred uporabo morate obe komponenti zmešati skupaj.

Navodila za mešanje in injiciranje cepiva:

1. Preden obe komponenti zmešate skupaj, morate emulzijo (adjuvans) in suspenzijo (antigen) vsaj 15 minut pustiti, da dosežeta sobno temperaturo. Vsako posamezno vialo je potrebno pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
2. Cepivo zmešate tako, da s 5-ml injekcijsko brizgo izvlečete celotno vsebino viala adjuvansa in jo dodate v vialo z antigenom. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo 23-G. Če ta velikost igle ni na voljo, se lahko uporabi igla 21-G. Da lažje izvlečemo celotno vsebino, je treba vialo z adjuvansom držati obrnjeno na glavo.
3. Potem, ko adjuvans dodate antigenu, morate mešanico dobro pretresti. Pripravljeno cepivo je belkasta do rumenkasta homogena mlečna emulzija. Če opazite kakšno drugo spremembo, morate cepivo zavreči.
4. Po mešanju je količina cepiva Adjuvanrix v viali vsaj 5 ml. Cepivo je treba uporabiti v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 4.2).

5. Vialo morate pred vsako aplikacijo cepiva pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
6. Vsak odmerek cepiva z 0,5 ml izvlecite v 1-ml injekcijsko brizgo in injicirajte intramuskularno. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo, ki ni večja od 23-G.
7. Cepivo uporabite v 24 urah po premešanju. Pripravljeno cepivo lahko shranjujete v hladilniku (2°C - 8°C) ali na sobni temperaturi, ki ne presega 25 °C. Če pripravljeno cepivo shranjujete v hladilniku, ga je treba pred odvzemom posameznega odmerka vsaj 15 minut pustiti da doseže sobno temperaturo.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/578/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 19. oktober 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 18. julij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPPRABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

Sächsisches Serumwerk Dresden
Branch of GlaxoSmithKline Biologicals
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden
Nemčija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja cepiva je le na recept.

Cepivo Adjuvanrix se lahko sprosti v promet le, če SZO/EU uradno razglasi pandemijo gripe in pod pogojem, da imetnik dovoljenja za promet s cepivom Adjuvanrix upošteva uradno razglašen pandemski sev.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR):**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih..

Zunaj obdobja pandemije bosta ohranjena normalni raspored in struktura PSUR s specifičnim pregledom posebej zanimivih neželenih učinkov in možnih neželenih učinkov, povezanih z adjuvansi. Vključeni morajo biti podatki o potekajočih študijah ali dejanski uporabi (če pride v poštev) seva za pripravljenost na pandemijo in vsi podatki o varnosti, relevantni v zvezi z adjuvantnim sistemom.

Med pandemijo je treba vire usmeriti v pravočasno in učinkovito spremljanje varnostnih značilnosti cepiv proti gripi, ki se uporabljajo med pandemijo. Poleg tega utegnejo biti 6-mesečni ciklusi predolgi za oceno varnosti cepiva, ki mu bo v kratkem časovnem obdobju predvidoma izpostavljenih veliko ljudi. Med pandemijo bodo zato 6-mesečne ali letne PSUR nadomestila mesečna "poenostavljena PSUR" (S-PSUR), ki jim bo priložen povzetek distribucije cepiva.

Pogostnost oddajanja

- Ura steče prvi ponedeljek po odpremljenju prve serije cepiva.
- Prva točka zaključitve zbiranja podatkov je 30 dni pozneje.

- S-PSUR je poročevalcu in članom CHMP oddano 45. dan.
- Poročevalčeva ocena poročila je posredovana članom CHMP 50. dan.
- Poročilo CHMP je posredovano izdelovalcu cepiva 55. dan.
- Poročanje mora biti prvih 6 mesecev vsak mesec.
- Razpored (periodičnost) morata imetnik dovoljenja za promet in (so)poročevalec pregledovati v 6-mesečnih intervalih.

Če je s CHMP dogovorjeno, da S-PSUR niso več potrebna, bo v časovnem okviru, dogovorjenem s poročevalcem, predloženo celotno PSUR; to PSUR bo zajelo obdobje od točke zaključitve zbiranja podatkov za zadnje redno PSUR.

Struktura poenostavljenega PSUR

V PSUR je treba vključiti samo spontano prijavljene podatke. Poročilo mora obsegati naslednje preglednice zbranih podatkov (z uporabo vnaprej opredeljenih predlog, priloženih v Dodatku 2).

1. Pregled vseh spontano prijavljenih primerov na državo, stratificiranih po vrsti prijave (medicinsko potrjena ali ni medicinsko potrjena) in resnosti, za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.
2. Pregled vseh spontano prijavljenih neželenih učinkov po organskem sistemu (SOC), visokonivojskem têrminu (HLT) in prednostnem têrminu (PT), stratificiranih po vrsti prijave (medicinsko potrjena ali ni medicinsko potrjena), vključno s številom poročil o smrtnih primerih, za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.
3. Posebej zanimivi neželeni učinki (AESI), stratificirani po vrsti prijave (medicinsko potrjena ali ni medicinsko potrjena). Kot posebej zanimivi neželeni učinki bodo opredeljeni:
 - nevritis: PT “nevritis”
 - konvulzije: ozka SMQ “konvulzije”
 - anafilaksija: ozka SMQ “anafilaktična reakcija” in ozka SMQ “angioedem”
 - encefalitis: ozka SMQ “neinfekcijski encefalitis”
 - vaskulitis: ozka SMQ “vaskulitis”
 - Guillain-Barréjev sindrom: ozka SMQ “Guillain-Barréjev sindrom”
 - demielinizacija: ozka SMQ “demyelinizacija” (ker je v to SMQ vključen tudi GBS, bo prišlo do prekrivanja v številu primerov za ti dve kategoriji)
 - Bellova paraliza: PT “Bellova paraliza”
 - neuspeh cepljenja: PT “neuspeh cepljenja”

[SMQ = *Standardized MedDRA Query*]

4. Resni neželeni učinki, ki niso navedeni na seznamu (SOC, HLT, PT), stratificirani po vrsti prijave (medicinsko potrjena ali ni medicinsko potrjena), za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.
5. Vsi spontano prijavljeni neželeni učinki po starostni skupini, glede na SOC, HLT in PT, stratificirani po vrsti prijave (medicinsko potrjena ali ni medicinsko potrjena), za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno. Uporabljene bodo starostne skupine < 2 leti, od 2 do 8 let, ≥ 9 let.
6. Vsi spontano prijavljeni neželeni učinki (SOC, HLT, PT) pri nosečnicah, stratificirani po vrsti prijave (medicinsko potrjena ali ni medicinsko potrjena), za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.

Pri pripravi podatkov je treba upoštevati naslednja načela:

- Razen preglednice 1 bodo vse preglednice temeljile na številu učinkov (predstavljeni po nivoju PT, razvrščeni po organskem sistemu [SOC] in visokonivojskem têrminu [HLT]), ne na številu primerov.
- Vse preglednice bodo temeljile na generičnih podatkih, ne na podatkih, specifičnih za cepivo.¹ Za cepivo specifične podatke je mogoče oceniti med obdelavo signalov.
- "Kumulativno" pomeni od uporabe cepiva; učinki, ki niso prijavljeni med proučevanim obdobjem, ne smejo biti vključeni v preglednice.
- Učinki, ki niso medicinsko potrjeni, so vsi učinki, ki niso bili vneseni v podatkovno bazo do točke zaključitve zbiranja podatkov. Tiste, ki še niso bili vneseni, je treba prijaviti v naslednjem S-PSUR.
- V Dodatku bo priložen vrstični izpis smrtnih primerov.

Posredovati je treba kratek povzetek, v katerem so izpostavljeni validirani signali in problematična področja, upoštevaje informacije iz prospektivne kohortne študije, opisane v 4.5. V primeru multiplih signalov je mogoče obdelavi signalov dati prioriteto in zagotoviti je treba ustrezne časovne okvire za predložitev celotnega poročila o ovrednotenju signalov.

Poročilo o distribuciji cepiva

Za umestitev poročila o varnosti v kontekst mora biti vključen povzetek o distribuciji cepiva, ki mora obsegati podatke o številu odmerkov cepiva, distribuiranega v:

- državah članicah EU za proučevano obdobje po številki serije,
- državah članicah EU kumulativno in
- ostalih delih sveta.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Med pandemijo bo vlagatelj zbiral podatke o klinični varnosti in učinkovitosti pandemskega cepiva in te podatke posredoval v vrednotenje Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).	V odvisnosti od in po uvedbi cepiva ob prvem pojavu pandemije.

¹Glede na predpostavko, da v velikem deležu primerov ime cepiva ne bo posredovano.

Med pandemijo bo vlagatelj izvajal perspektivno kohortno študijo, kot je navedeno v načrtu farmakovigilance.	V odvisnosti od in po uvedbi cepiva ob prvem pojavu pandemije.
--	--

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PAKIRANJE, KI VSEBUJE 1 PAKIRANJE S 50 VIALAMI SUSPENZIJE IN 2 PAKIRANJI S
25 VIALAMI EMULZIJE**

1. IME ZDRAVILA

Adjupanrix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Po premešanju 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene, ki ustrezajo:

3,75 mikrogramom* uporabljenega seva (NIBRG-14), ki je podoben sevu A/VietNam/1194/2004 (H5N1)

Adjuvans AS03, ki je sestavljen iz skvalena, DL- α -tokoferola in polisorbata 80.

* hemaglutinin

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

polisorbat 80
oktoksinol 10
tiomersal
natrijev klorid (NaCl)
natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)
kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)
kalijev klorid (KCl)
magnezijev klorid (MgCl_2)
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje.

50 vial: suspenzija (antigen)

50 vial: emulzija (adjuvans)

Količina, dobljena z mešanjem 1 viale suspenzije (2,5 ml) in 1 viale emulzije (2,5 ml), ustreza
10 odmerkom z 0,5 ml cepiva.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba.

Pred uporabo pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Suspenzijo in emulzijo morate pred uporabo zmešati skupaj.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/578/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI
PAKIRANJE S 50 VIALAMI SUSPENZIJE**

1. IME ZDRAVILA

Suspenzija za emulzijo za injiciranje za cepivo Adjupanrix

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene, ki ustrezajo
3,75 mikrogramom hemaglutinina/odmerek

* Antigen: uporabljen sev (NIBRG-14), ki je podoben sevu A/VietNam/1194/2004 (H5N1)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

polisorbat 80

oktoksinol 10

tiomersal

natrijev klorid

natrijev hidrogenfosfat

kalijev dihidrogenfosfat

kalijev klorid

magnezijev klorid

voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija antigena za injiciranje

50 vial: suspenzija

2,5 ml na vialo.

Po premešanju z emulzijo adjuvansa: **10 odmerkov** po 0,5 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba.

Pred uporabo pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN
DOSEGA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Suspenzijo morate pred uporabo zmešati izključno z emulzijo adjuvansa.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/578/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI
PAKIRANJE S 25 VIALAMI EMULZIJE**

1. IME ZDRAVILA

Emulzija za emulzijo za injiciranje za cepivo Adjuvanrix

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsebina: Adjuvans AS03, sestavljen iz skvalena (10,69 miligramov), DL- α -tokoferola (11,86 miligramov) in polisorbata 80 (4,86 miligramov).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
kalijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

emulzija adjuvansa za injiciranje
25 vial: emulzija
2,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba.
Pred uporabo pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN
DOSEGA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Emulzijo morate pred uporabo zmešati izključno s suspenzijo antigena.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/578/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S SUSPENZIJO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Suspenzija antigena za cepivo Adjuvanrix sev (NIBRG-14) podoben sevu A/VietNam/1194/2004 (H5N1)
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo zmešajte skupaj z emulzijo adjuvansa.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po premešanju: Uporabite v 24 urah. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Datum in ura mešanja:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

Po premešanju z emulzijo adjuvansa: 10 odmerkov po 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjevanje (2°C-8°C), ne zamrzujte, zaščitite pred svetlobo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA Z EMULZIJO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Emulzija adjuvansa za cepivo Adjupanrix
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo zmešajte skupaj s suspenzijo antigena

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjevanje (2°C-8°C), ne zamrzujte, zaščitite pred svetlobo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Adjupanrix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

Preden dobite to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Adjupanrix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Adjupanrix
3. Kako uporabljati cepivo Adjupanrix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Adjupanrix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Adjupanrix in za kaj ga uporabljamo

Kaj je cepivo Adjupanrix in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Adjupanrix uporabljamo za preprečevanje pandemije gripe pri odraslih, starejših od 18 let.

Pandemska gripa je vrsta gripe, ki se pojavi v presledkih, ki trajajo od manj kot 10 let do več desetletij in se hitro širi po vsem svetu. Znaki pandemske gripe so podobni simptomom običajne gripe, vendar pa so običajno hujši.

Kako deluje cepivo Adjupanrix

Po cepljenju naravni obrambni sistem telesa (imunski sistem) ustvari lastno zaščito (protitelesa) proti boleznim. Sestavine cepiva ne morejo povzročiti gripe.

Kot druga cepiva tudi cepivo Adjupanrix morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Adjupanrix

S cepivom Adjupanrix ne smete biti cepljeni

- če ste kdaj imeli nenadno, življenjsko ogrožajočo alergijsko reakcijo na katerokoli sestavino tega cepiva (navedene so v poglavju 6) ali na karkoli, kar je lahko prisotno v zelo majhnih količinah, kot so: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat (antibiotik) ali natrijev deoksiholat.
 - Znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika.
 - V pandemskih razmerah boste še vedno lahko prejeli cepivo. Vendar pa je pri tem treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja, ki mora biti v primeru pojava alergijske reakcije nemudoma na voljo.

Ne cepite se s cepivom Adjupanrix, če karkoli od naštetega velja za vas.

Če niste prepričani, se pred cepljenjem posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi:

Preden dobite cepivo Adjupanrix, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro

- če se je pri vas kdaj pojavila kakršnakoli alergijska reakcija (poleg nenadne, življenjsko ogrožajoče alergijske reakcije) na katerokoli sestavino cepiva Adjupanrix (navedene v poglavju 6), ali na tiomersal, jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat (antibiotik) ali natrijev deoksiholat.
- če imate resno okužbo z visoko telesno temperaturo (nad 38 °C). V tem primeru, bo zdravnik cepljenje običajno odložil, dokler ne boste ozdraveli. Blažja okužba, npr. prehlad, ne bi smela biti težava, vendar se pred cepljenjem s cepivom Adjupanrix o tem vseeno posvetujte s svojim zdravnikom.
- če imate težave z imunskim sistemom, saj bo vaš odziv na cepivo lahko slabši.
- če boste opravili preiskavo krvi za dokazovanje okužbe z določenimi virusi. V prvih nekaj tednih po cepljenju s cepivom Adjupanrix so lahko rezultati teh preiskav napačni. Zdravnika, ki želi opraviti takšne preiskave opozorite, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom Adjupanrix.
- če imate kakšno motnjo strjevanja krvi ali ste nagnjeni k podplutbam.

Omedlevica se lahko pojavi po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste omedleli pri kakšni predhodni injekciji.

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če ste v dvomih) se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro preden boste dobili cepivo Adjupanrix. To je zato, ker cepljenje morda ni priporočljivo ali ga je potrebno opraviti kasneje.

Otroci

Če vaš otrok dobi cepivo, morate vedeti, da so lahko neželeni učinki po drugem odmerku izrazitejši, zlasti zvišanje telesne temperature nad 38 °C. Zato je otroku po vsakem odmerku cepiva priporočljivo spremljati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za njeno znižanje, če je zvišana (npr. otroku dati paracetamol ali drugo zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature).

Druga zdravila in cepivo Adjupanrix

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali, boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo ali pa ste pred kratkim dobili kakršno koli drugo cepivo.

Še zlasti morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če dobivate kakšna zdravila (npr. kortikosteroide ali kemoterapijo za raka), ki vplivajo na imunski sistem. Cepivo Adjupanrix lahko dobite kljub temu, a vaš odziv nanj je lahko šibek.

Cepivo Adjupanrix ni namenjeno za dajanje ob istem času z nekaterimi z drugimi cepivi. Če pa je to potrebno, vam bodo drugo cepivo injicirali v drugo roko. Morebitni neželeni učinki so lahko resnejši.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to cepivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki, naštetih v poglavju 4, "Možni neželeni učinki", lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja z orodji in s stroji.

Najbolje je, da ugotovite, kako cepivo Adjupanrix vpliva na vas, preden opravljate te dejavnosti.

Cepivo Adjupanrix vsebuje tiomersal

Cepivo Adjupanrix kot konzervans vsebuje tiomersal in možno je, da se vam pojavi alergijska reakcija. Obvestite svojega zdravnika, če imate kakršnokoli alergijo.

Cepivo Adjupanrix vsebuje natrij in kalij

Cepivo Adjupanrix vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) in manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerku. V bistvu je "brez natrija" in "brez kalija".

3. Kako uporabljati cepivo Adjupanrix

Če predhodno niste prejeli odmerkov cepiva Prepandrix

- Od 18. leta naprej: prejeli boste dva odmerka cepiva Adjupanrix. Drugi odmerek je potrebno dati po presledku najmanj treh tednov in do dvanajst mesecev po prvem odmerku.
- Od 80. leta naprej: morda boste prejeli dve dvojni injekciji cepiva Adjupanrix. Prvi dve injekciji je treba dati na izbrani datum, drugi dve injekciji pa po možnosti 3 tedne pozneje.

Če ste predhodno bili cepljeni z enim ali dvema odmerkoma cepiva Prepandrix

- Od 18. leta naprej: prejeli boste en odmerek cepiva Adjupanrix.

Uporaba pri otrocih

V klinični študiji so otrokom, starim od 3 do 9 let, dali dvakrat bodisi odmerek za odrasle (0,5 ml) bodisi polovični odmerek za odrasle (0,25 ml). Vaš zdravnik bo določil primeren odmerek za vašega otroka.

S cepivom Adjupanrix vas bo cepil zdravnik ali medicinska sestra.

- Cepivo Adjupanrix vam bodo injicirali v mišico.
- Navadno je to mišica na nadlakti.
- Dvojni injekciji boste dobili vsako v eno roko.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah. Med uporabo tega cepiva se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, ki lahko povzročijo nevarno nizek krvni tlak. Če ta ni zdravljen, lahko povzroči šok. Vaš zdravnik ve, da se to lahko zgodi in bo imel nujna zdravila pripravljena za uporabo.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb

- glavobol,
- občutek utrujenosti,
- bolečina, rdečina, oteklina ali zatrdlina na mestu injiciranja,
- zvišana telesna temperatura,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10 oseb

- občutek toplote, srbenje ali modrica na mestu injiciranja,
- močnejše znojenje, drgetanje, gripi podobni simptomi,
- oteklina vratnih, pod pazdušnih ali dimeljskih bezgavk.

Občasni: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 100 oseb

- mravljinčenje ali odrevenelost v rokah ali nogah,
- zaspanost,
- občutek omotice,
- driska, bruhanje, bolečine v želodcu, siljenje na bruhanje,
- srbenje, izpuščaji,
- splošno slabo počutje,
- nespečnost.

Dodatni neželeni učinki in otrocih

V klinični študiji so otroci, stari od 3 do 9 let, prejeli dvakrat bodisi odmerek za odrasle (0,5 ml) bodisi polovični odmerek za odrasle (0,25 ml). Pogostnost neželenih učinkov je bila nižja v skupini otrok, ki so prejeli polovični odmerek za odrasle. Razen nekaterih neželenih učinkov, ki so se bolj pojavili po drugem odmerku, zlasti kar zadeva deleže zvišane telesne temperature pri otrocih, starih < 6 let, povečanja po drugem odmerku ni bilo, ne glede na to, ali so otroci prejeli polovični odmerek za odrasle ali odmerek za odrasle.

V drugih kliničnih študijah, v katerih so otroci v starosti od 6 mesecev do 17 let dobili podobno cepivo, ki je vsebovalo A/Indonesia/05/2005, so pri otrocih, mlajših od 6 let, po drugem odmerku opazili večjo pogostnost nekaterih neželenih učinkov (vključno z bolečino na mestu injiciranja, pordelostjo in zvišano telesno temperaturo).

Neželeni učinki, naštetih spodaj, so se pojavili pri cepivih s H1N1, ki vsebujejo AS03. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu Adjuvanrix. Če se pojavi kateri od spodaj navedenih neželenih učinkov nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro:

- Alergijske reakcije, ki nevarno znižajo krvni tlak. Če ta ni zdravljen, lahko povzroči šok. Vaš zdravnik ve, da se to lahko zgodi in bo imel nujna zdravila pripravljena za uporabo.
- Epileptični krči.
- Generalizirane kožne reakcije, vključno z urtikarijo (koprivnico).

Neželeni učinki, ki so navedeni spodaj, so se pojavili v dnevih ali tednih po cepljenju s cepivi, s katerimi se vsako leto cepi proti gripi. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu Adjuvanrix. Če se pojavi kateri od spodaj navedenih neželenih učinkov, morate to nemudoma povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Zelo redki: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10.000 oseb

- težave z vašimi možgani in živci, kot je vnetje osrednjega živčevja (encefalomielitis), vnetje živcev (nevritis) ali vrsta ohromitve, imenovana Guillain-Barréjev sindrom,
- vnetje žil (vaskulitis). Ta lahko povzroči izpuščaje na koži, bolečine v sklepkih in težave z ledvicami.

Redki: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 1.000 oseb

- resna zbadajoča ali kljuvajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev,
- znižanje števila trombocitov. To lahko povzroči krvavitve ali modrice.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Adjupanrix

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pred premešanjem cepiva:

Suspenzije in emulzije ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Po premešanju cepiva:

Po premešanju morate cepivo uporabiti v 24 urah. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Adjupanrix

- **Zdravilna učinkovina:**

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene*, ki ustrezajo:

uporabljenemu sevu (NIBRG-14), ki je podoben sevu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)
3,75 mikrogramov** na 0,5 ml odmerka

* namnožen v jajcih

** izražen v mikrogramih hemaglutinina

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

- **Adjuvans:**

Cepivo vsebuje "adjuvans" AS03. Ta adjuvans vsebuje skvalen (10,69 miligramov), DL- α -tokoferol (11,86 miligramov) in polisorbitat 80 (4,86 miligramov). Adjuvansi se uporabljajo za izboljšanje imunskega odziva na cepivo.

- **Pomožne snovi:**

Pomožne snovi so: polisorbitat 80, oktaksinol 10, tiomersal, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, magnezijev klorid in voda za injekcije.

Izgled cepiva Adjupanrix in vsebina pakiranja

Suspenzije je brezbarvna, rahlo opalescentna tekočina.

Emulzija je belkasta do rumenkasta homogena mlečna tekočina.

Pred uporabo cepiva je treba oba dela zmešati skupaj. Cepivo, pripravljeno za uporabo, je belkasta do rumenkasta homogena mlečna tekoča emulzija.

Eno pakiranje cepiva Adjupanrix vsebuje:

- eno pakiranje s 50 vialami po 2,5 ml suspenzije (antigen)
- dve pakiranji s 25 vialami po 2,5 ml emulzije (adjuvans)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse informacije o tem cepivu se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet:

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v 'izjemnih okoliščinah'.

To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o zdravilu in posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
<http://www.ema.europa.eu/>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Adjuvanrix je na voljo v dveh vsebnikih:

Suspenzija: večodmerna viala z antigenom

Emulzija: večodmerna viala z adjuvansom

Pred uporabo morate obe komponenti zmešati skupaj.

Navodila za mešanje in injiciranje cepiva:

1. Preden obe komponenti zmešate skupaj, morate emulzijo (adjuvans) in suspenzijo (antigen) vsaj 15 minut pustiti, da dosežeta na sobno temperaturo. Vsako posamezno vialo je potrebno pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
2. Cepivo zmešate tako, da s 5-ml injekcijsko brizgo izvlečete celotno vsebino viala adjuvansa in jo dodate v vialo z antigenom. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo 23-G. Če ta

velikost igle ni na voljo, se lahko uporabi igla 21-G. Da lažje izvlečemo celotno vsebino, je treba vialo z adjuvansom držati obrnjeno na glavo.

3. Potem, ko adjuvans dodate antigenu, morate mešanico dobro pretresti. Pripravljeno cepivo je belkasta do rumenkasta homogena mlečna tekoča emulzija. Če opazite kakšno drugo spremembo, morate cepivo zavreči.
4. Po mešanju je količina cepiva Adjupanrix v viali vsaj 5 ml. Cepivo je treba uporabiti v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 3 "Kako uporabljati cepivo Adjupanrix").
5. Vialo morate pred vsako aplikacijo cepiva pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
6. Vsak odmerek cepiva z 0,5 ml izvlecite v 1-ml injekcijsko brizgo in injicirajte intramuskularno. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo, ki ni večja od 23-G,
7. Cepivo uporabite v 24 urah po premešanju. Pripravljeno cepivo lahko shranjujete v hladilniku (2°C - 8°C) ali na sobni temperaturi, ki ne presega 25 °C. Če pripravljeno cepivo shranjujete v hladilniku, ga je treba pred odvzemom posameznega odmerka vsaj 15 minut pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Cepiva se ne sme dajati v žilo (intravaskularno).

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.