

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Celvapan suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv influence (H1N1)v (cijeli virion, iz Vero stanica, inaktivirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cjepivo protiv influence (cijeli virion), inaktivirano, koje sadrži antigen soja *:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 mikrograma**
po dozi od 0,5 ml

* umnožen u Vero stanicama (kontinuirana stanična linija porijeklom od sisavaca)

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

Ovo je višedozni spremnik. Vidjeti dio 6.5 za broj doza po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Cjepivo je bistra do opalescentna, prozirna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa influence prouzročene virusom A(H1N1)v 2009. (Vidjeti dio 4.4).

Celvapan se treba koristiti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporuke doziranja uzimaju u obzir dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika koji su primili dvije doze cjepiva Celvapan (H1N1)v.

Dostupni su ograničeni podaci o imunogenosti i sigurnosti primjene cjepiva Celvapan (H1N1)v iz kliničkih ispitivanja u zdravih odraslih i starijih ispitanika i djece (vidjeti dio 4.4, 4.8, i 5.1).

Odrasli i starije osobe

Jedna doza od 0,5 ml na odabrani datum.

Drugu dozu cjepiva treba dati s razmakom od najmanje tri tjedna.

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina

Jedna doza od 0,5 ml na odabrani datum.

Drugu dozu cjepiva treba dati s razmakom od najmanje tri tjedna.

Djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci

Jedna doza od 0,5 ml na odabrani datum.

Drugu dozu cjepiva treba dati s razmakom od najmanje tri tjedna.

Djeca u dobi od manje od 6 mjeseci
Trenutno nije preporučeno cijepljenje za ovu dobnu skupinu.

Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.8 i 5.1.

Preporučuje se da ispitanici koji prime prvu dozu cjepiva Celvapan, završe ciklus cijepljenja s cjepivom Celvapan (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Cijepljenje treba provesti injekcijom u mišić, najbolje u deltoidni mišić ili anterolateralni dio bedra, ovisno u mišićnoj masi.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza anafilaktičke (tj. po život opasne) reakcije na bilo koje sastojke ili tvari u tragovima (npr. formaldehid, benzonaza, saharoza) ovog cjepiva.

Vidjeti dio 4.4 za Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Od cjepiva se može očekivati zaštita samo od influence prouzročene sojevima virusa kao što je A/California/07/2009 (H1N1)v.

Oprez je nužan pri davanju ovog cjepiva osobama s poznatom preosjetljivošću (osim anafilaktičke reakcije) na djelatnu tvar, na bilo koju od pomoćnih tvari ili na ostalne tvari u tragovima, npr. formaldehid, benzonazu ili saharozu.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu, zabilježene su nakon primjene cjepiva CELVAPAN (vidjeti dio 4.8). Takve su se reakcije pojavile i u pacijenata s anamnezom multiplih alergija i u pacijenata bez poznatih alergija.

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, odgovarajuće liječenje i medicinski nadzor trebaju uvijek biti lako dostupni u slučaju pojave rijetkog anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Imunizacija će se odgoditi u pacijenata s teškom febrilnom bolesti ili akutnom infekcijom.

Celvapan se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno.

Nema podataka o Celvapanu primijenjenom supkutanim putem. Stoga, pružatelji zdravstvene skrbi trebaju oprijediti koristi i moguće rizike primjene cjepiva u pojedinaca s trombocitopenijom ili nekim drugim poremećajem krvarenja koji bi kontraindicirao intramuskularnu injekciju, osim ako je moguća korist značajnija od rizika od krvarenja.

Reakcija stvaranja protutijela u pacijenata s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom može biti nedostatna.

Zaštitna reakcija možda neće biti izazvana u svih cjepljenika (vidjeti dio 5.1).

Ne postoje podaci o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi poduprli međusobnu zamjenjivost Celvapana i drugih cjepiva protiv virusa (H1N1)v.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema podataka o istovremenoj primjeni Celvapana s drugim cjepivima. Međutim, ako se razmatra istovremena primjena s drugim cjepivom, cijepljenje se treba provesti na različitim udovima. Potrebno je napomenuti da može doći do intenziviranja nuspojava.

Imunološki odgovor može biti slabiji ako pacijent prima imunosupresivnu terapiju.

Nakon cijepljenja protiv influence mogu se dobiti lažno pozitivni rezultati seroloških testiranja metodom ELISA na protutijelo protiv virusa humane imunodeficijencije -1 (HIV-1), hepatitisa C i posebno virusa HTLV-1. U takvim je slučajevima metoda Western Blot negativna. Ovi prolazni lažno pozitivni rezultati mogu biti uzrokovani stvaranjem IgM-a kao odgovorom na cjepivo.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Sigurnost Celvapana tijekom trudnoće i dojenja ispitana je na ograničenom broju trudnica.

Podaci dobiveni od trudnica cijepljenih različitim inaktiviranim neadjuventiranim i sezonskim cjepivima ne upućuju na malformacije ili fetalnu ili neonatalnu toksičnost.

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinjama cjepivima soja H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 i A/Indonesia/05/2005) ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost ženki, trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Primjena cjepiva Celvapan može se razmatrati tijekom trudnoće ako se to smatra potrebnim, no pritom je potrebno uzeti u obzir službene preporuke.

Celvapan se može koristiti kod žena u laktaciji.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4.8 "Nuspojave" mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

- Klinička ispitivanja s Celvapanom (H1N1)v

Odrasli i starije osobe

U kliničkom je ispitivanju doza od 7,5 µg Celvapana (H1N1)v primijenjena na odraslima u dobi od 18 do 59 godina (N = 101) i starijim osobama u dobi iznad 60 godina (N = 101). Podaci o sigurnosti nakon prvog i drugog cijepljenja ukazuju na sigurnosni profil sličan onome zabilježenom kod cjepiva protiv influence koja koriste soj H5N1.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja s Celvapanom (H1N1)v u populaciji zdravih odraslih i starijoj populaciji navedene su u tablici u nastavku.

Klinička ispitivanja nuspojava (H1N1)v		
Organski sustav (SOC)	Preporučeni MedDRA pojam	Učestalost ¹
INFEKCIJE I INFESTACIJE	Nazofaringitis	Često
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	Nesanica	Često
POREMEĆAJI ŽIVČANOG SUSTAVA	Glavobolja Omaglica	Vrlo često Često
POREMEĆAJI OKA	Iritacija oka	Često
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	Bol grkljana i ždrijela	Često
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	Bolovi u trbuhu	Često
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	Prekomjerno znojenje Osip Urtikarija	Često Često Često
POREMEĆAJI MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	Artralgija Mijalgija	Često Često
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	Umor Pireksija Zimica Malaksalost Reakcije na mjestu injekcije <ul style="list-style-type: none"> • Bol na mjestu injekcije • Induracija na mjestu injekcije • Eritem na mjestu injekcije • Oteknuće na mjestu injekcije • Otežano pokretanje na mjestu injekcije 	Vrlo često Često Često Često Često Često Često Često Često Često

Učestalost nuspojava temelji se na sljedećoj listi: Vrlo često ($\geq 1/10$); Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina

U kliničkom je ispitivanju doza od 7,5 µg Celvapana (H1N1)v primijenjena na 51 djetetu i adolescentu u dobi od 9 do 17 godina i 51 djetetu u dobi od 3 do 8 godina. Incidencija i narav simptoma nakon prvog i drugog cijepljenja slični su onima zabilježenima kod odraslih i starije populacije koji su koristili Celvapan.

Djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci

U kliničkom je ispitivanju doza od 7,5 µg Celvapana (H1N1)v primijenjena na 69 dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci.

¹ predstavlja najveću učestalost zabilježenu u zdrave odrasle ili zdrave starije populacije u ispitivanju.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja s CELVAPANOM (H1N1)v na pedijatrijskoj populaciji navedene su u tablici u nastavku.

Klinička ispitivanja nuspojava H1N1v				
Organski sustav (SOC)	Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost		
		9 - 17 godina	3 - 8 godina	6 - 35 mjeseci
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	Smanjen apetit	-	-	Često
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	Poremećaji spavanja Nemir	- -	-	Vrlo često Često
POREMEĆAJI ŽIVČANOG SUSTAVA	Glavobolja Plakanje Somnolencija	Često - -	Često - -	Često Često Često
POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA	Vrtoglavica	Često	-	-
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	Kašalj	-	-	Često
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	Bolovi u trbuhu Mučnina Povraćanje Proljev	Često Često Često -	- - Često Često	Često Često Često Često
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	Prekomjerno znojenje Osip	- -	-	Često Često
POREMEĆAJI MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	Mijalgija Bolovi u udovima	Često Često	- -	-
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	Umor Pireksija Zimica Razdražljivost Malaksalost Reakcije na mjestu injekcije <ul style="list-style-type: none"> • Bol na mjestu injekcije • Induracija na mjestu injekcije • Eritem na mjestu injekcije • Oteknuće na mjestu injekcije 	- - Često - - - Vrlo često Često Često Često	Često Često Često - - Često Često Često Često	- Vrlo često Često Često Često

Učestalost nuspojava temelji se na sljedećoj ljestvici: Vrlo često ($\geq 1/10$); Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Klinička ispitivanja s verzijom Celvapana koja sadrži soj cjepiva H5N1

Provedena su klinička ispitivanja s verzijom Celvapana koja sadrži soj cjepiva H5N1 (vidjeti dio 5.1) na približno 3700 ispitanika (u dobi od 18 do 60 godina i starijima) i posebnim rizičnim skupinama od približno 300 ispitanika po svakoj, a koje su se sastojale od imunokompromitiranih ispitanika i pacijenata s kroničnim bolestima.

Većina reakcija bila je blage naravi, kratkog trajanja i kvalitativno slična onima koje izazivaju cjepiva protiv influence. Nakon druge doze cjepiva bilo je manje reakcija nego nakon prve doze. Sigurnosni

profil kod zdravih ispitanika u dobi od > 60 godina, kod imunokompromitiranih ispitanika i kod pacijenata s kroničnim bolestima sličan je sigurnosnom profilu kod zdravih ispitanika.

- Praćenje nakon stavljanja gotovog lijeka u promet

Pandemijsko opservacijsko ispitivanje s Celvapanom (H1N1)v

U opservacijskom ispitivanju sigurnosti koje je uključivalo 3216 ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 60 godina i starijih, narav štetnih događaja bila je slična onima zabilježenima kod drugih kliničkih ispitivanja u odraslih i djece. Sljedeće su nuspojave prijavljene s većom učestalošću nego u drugim kliničkim ispitivanjima:

Odrasli u dobi od 18 godina i stariji:

Vrlo često: Bol na mjestu injekcije, crvenilo na mjestu injekcije, bol u mišićima

Manje često: bolest slična influenci

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 17 godina:

Vrlo često: umor, glavobolja

Manje često: kašalj

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina:

Vrlo često: Crvenilo na mjestu injekcije, omamljenost, razdražljivost, gubitak apetita, plač

Celvapan (H1N1)v

Slijede dodatne nuspojave zabilježene tijekom postmarketinškog praćenja odraslih i djece koja su primala Celvapan (H1N1)v.

Učestalost ovih nuspojava nije poznata.

Poremećaji imunološkog sustava:

Anafilaktička reakcija*, preosjetljivost*

Poremećaji živčanog sustava:

Febrilne konvulzije

Hipoestezija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Angioedem

*Takve su se reakcije manifestirale kao respiratorni distres, hipotenzija, tahikardija, tahipneja, cijanoza, pireksija, crvenilo, angioedem i urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Bol u udovima (u većini slučajeva prijavljeno kao bol u ruci u koju je primijenjena injekcija)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Bolest slična influenci

Trivalentna cjepiva protiv sezonske gripe

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su tijekom postmarketinškog praćenja trivalentnih, u jajima umnoženih cjepiva protiv sezonske gripe:

Manje često:

Generalizirane kožne reakcije

Rijetko:

Neuralgija, parestezija, prolazna trombocitopenija.

Vrlo rijetko:

Vaskulitis s prolaznim zahvaćanjem bubrega.

Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis, neuritis i Guillain Barréov sindrom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva protiv gripe, ATK oznaka J07BB01

Klinička ispitivanja s Celvapanom (H1N1)v trenutno pružaju:

- Podatke o sigurnosti i imunogenosti dobivene tri tjedna nakon primjene dviju doza Celvapana (H1N1)v zdravim odraslima osobama u dobi od 18 godina naviše.
- Podatke o sigurnosti i imunogenosti dobivene tri tjedna nakon primjene dviju doza Celvapana (H1N1)v zdravim djetici u dobi od 6 mjeseci do 17 godina.

Klinička ispitivanja u kojima je verzija Celvapana koja sadrži HA dobivena iz soja A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) primijenjena 0. dan i 21. dan pružaju:

- Podatke o sigurnosti i imunogenosti u zdravih odraslih osoba, uključujući starije osobe.
- Podatke o sigurnosti i imunogenosti za posebne rizične skupine (imunokompromitirane i kronično bolesne)

Imunološki odgovor na A/California/07/2009(H1N1)v

Imunogenost cjepiva koje sadrži 7,5 µg neadjuvantiranog HA dobivenog iz soja A/California/07/2009 (H1N1)v procijenjena je u kliničkim ispitivanjima u odraslih u dobi od 18 godina naviše (N = 200), djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina (N = 102) te u dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci (N = 68) u skladu s rasporedom primjene 0. i 21. dana.

Odrasli u dobi od 18 godina i stariji

Nakon cijepljenja stopa serozaštite, serokonverzije i čimbenik serokonverzije za anti-HA protutijela izmjereni jednosmjernom radialnom hemolizom (SRH) u osoba u dobi od 18 do 59 godina i starijim ispitanicima u dobi od 60 godina naviše bili su sljedeći:

SRH analiza	Svi ispitanici		Ispitanici seronegativni na početku ($\leq 4\text{mm}^2$)	
	21 dan kasnije		21 dan kasnije	
	1. doza	2. doza	1. doza	2. doza
18 do 59 godina	N = 99		N = 33	
Stopa serozaštite*	75,8% (66,1; 83,8)	80,8% (71,7; 88,0)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Stopa serokonverzije**	64,6% (54,4; 74,0)	70,7% (60,7; 79,4)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Čimbenik serokonverzije***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,2 (6,1; 13,8)
≥ 60 godina	N = 101		N = 22	
Stopa serozaštite*	76,2% (66,7; 84,1)	82,2% (73,3; 89,1)	50,0% (28,2; 71,3)	63,6% (40,7; 82,8)
Stopa serokonverzije**	28,7% (20,1; 38,6)	35,6% (26,4; 45,8)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Čimbenik serokonverzije***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

* SRH površina $> 25 \text{ mm}^2$

** ili površina SRH $> 25 \text{ mm}^2$ ako je polazni uzorak negativan ili povećanje SRH područja za 50% ako je polazni uzorak $> 4 \text{ mm}^2$

*** povećanje geometrijske sredine

Nakon cijepljenja stopa ispitanika čiji titri neutralizirajućih protutijela iznose ≥ 40 , stopa serokonverzije i čimbenik serokonverzije izmjereni mikroneutralizacijskom analizom (MN) u osoba u dobi od 18 do 59 godina i starijih ispitanika u dobi od 60 godina naviše bili su sljedeći:

MN analiza	Svi ispitanici		Ispitanici seronegativni na početku ($< 1:10$)	
	21 dan kasnije		21 dan kasnije	
	1. doza	2. doza	1. doza	2. doza
18 do 59 godina	N = 100		N = 39	
Stopa seroneutralizacije*	87,0% (78,8; 92,9)	98,0% (92,9; 99,8)	74,4% (57,9; 87,0)	97,4% (86,2; 99,9)
Stupanj serokonverzije**	80,0% (70,8; 87,3)	86,9% (78,6; 92,8)	84,6% (69,5; 94,1)	97,4% (86,2; 99,9)
Čimbenik serokonverzije***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
≥ 60 godina	N = 101		N = 34	
Stopa seroneutralizacije*	70,3% (60,4; 79,0)	82,2% (73,3; 89,1)	55,9% (37,9; 72,8)	76,3% (59,8; 88,6)
Stopa serokonverzije**	55,4% (45,2; 65,3)	71,3% (61,4%; 79,9)	73,5% (55,6; 87,1)	94,7% (82,3; 99,4)
Čimbenik serokonverzije***	5,0 (3,8; 6,6)	7,6 (5,9; 9,9)	7,1 (4,4; 11,3)	15,0 (10,1; 22,2)

* MN titar $\geq 1:40$

** $>$ četverostruko povećanje u MN titru

*** povećanje geometrijske sredine

Prisutnost anti-HA protutijela 180 dana nakon prvog cijepljenja izmjerena jednosmjernom radialnom hemolizom (SRH) i mikroneutralizacijskom analizom (MN) u odraslih osoba u dobi od 18 do 59 godina i starijih ispitanika u dobi od 60 godina naviše bila je sljedeća:

Prisutnost protutijela	Svi ispitanici		Ispitanici seronegativni na početku (< 1:10)	
	181. dan		181. dan	
	SRH	MN	SRH	MN
18 do 59 godina	N = 98	N = 98	N = 33	N = 32
Serozaštita / stopa seroneutralizacije*	80,6% (71,4; 87,9)	94,9% (88,5; 98,3)	78,8% (61,1; 91,0)	90,6% (75,0; 98,0)
Stopa serokonverzije**	68,4% (58,2; 77,4)	83,7% (74,8; 90,4)	78,8% (61,1; 91,0)	96,9% (83,8; 99,2)
Čimbenik serokonverzije***	3,6 (2,9; 4,4)	15,0 (11,0; 20,4)	8,0 (5,7; 11,4)	30,0 (17,7; 50,3)
≥ 60 godina	N = 101	N = 101	N = 22	N = 24
Serozaštita / stopa seroneutralizacije*	80,2% (71,1; 87,5)	79,2% (68,9; 85,8)	59,1% (36,4; 79,3)	65,7% (44,7; 84,4)
Stopa serokonverzije**	30,7% (21,9; 40,7)	54,5% (44,2; 64,4)	59,1% (36,4; 79,3)	83,3% (62,6; 95,3)
Čimbenik serokonverzije***	1,8 (1,5; 2,1)	4,6 (3,7; 5,7)	1,6 (2,9; 7,3)	8,9 (5,6; 14,0)

* Površina SRH > 25 mm²; MN titar ≥ 1:40;

** ili površina SRH > 25 mm² ako je polazni uzorak negativan ili povećanje SRH površine za 50% ako je polazni uzorak > 4 mm²; > četverostruko povećanje MN titra;

*** povećanje geometrijske sredine

Djeca i adolescenti (u dobi od 3 do 17 godina)

Stopa serozaštite, serokonverzije i čimbenik serokonverzije za anti-HA protutijela izmjereni jednosmjernom radialnom hemolizom (SRH) u djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina bili su sljedeći:

SRH analiza	Svi ispitanici		Ispitanici seronegativni na početku (≤ 4mm ²)	
	21 dan kasnije		21 dan kasnije	
	1. doza	2. doza	1. doza	2. doza
3 do 8 godina	N = 51		N = 31	
Stopa serozaštite*	51,0% (36,6; 65,2)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Stopa serokonverzije**	47,1% (32,9; 61,5)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Čimbenik serokonverzije***	3,5 (2,5; 4,9)	8,6 (6,6; 11,3)	5,8 (3,9; 8,8)	15,0 (12,4; 18,1)
9 do 17 godina	N = 50		N = 29	
Stopa serozaštite*	80,0% (66,3; 90,0)	88,0% (75,7; 95,5)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Stopa serokonverzije**	74,0% (59,7; 85,4)	84,0% (70,9; 92,8)	82,8% (64,2; 94,2)	93,1% (77,2; 99,2)
Čimbenik serokonverzije***	6,8 (5,0; 9,2)	8,9 (6,6; 11,9)	9,8 (6,9; 14,0)	13,8 (10,3; 18,4)

* SRH površina > 25 mm²

** ili površina SRH > 25 mm² ako je polazni uzorak negativan ili povećanje SRH područja za 50% ako je polazni uzorak > 4 mm²

*** povećanje geometrijske sredine

Nakon cijepljenja stopa ispitanika čiji titri neutralizirajućih protutijela iznose ≥ 40 , stopa serokonverzije i čimbenik serokonverzije izmjereni mikroneutralizacijskom analizom (MN) u djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina bili su sljedeći:

MN analiza	Svi ispitanici		Ispitanici seronegativni na početku (< 1:10)	
	21 dan kasnije		21 dan kasnije	
	1. doza	2. doza	1. doza	2. doza
3 do 8 godina	N = 51		N = 47	
Stopa seroneutralizacije*	84,3% (71,4; 93,0)	100,0% (93,0; 100,0)	83,0% (69,2; 92,4)	100,0% (92,5; 100,0)
Stopa serokonverzije**	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	93,6% (82,5; 98,7)	100,0% (92,5; 100,0)
Čimbenik serokonverzije***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (9,7; 18,8)	168,2 (131,1; 215,7)
9 do 17 godina	N = 51		N = 34	
Stopa seroneutralizacije*	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	91,2% (76,3; 98,1)	100,0% (89,7; 100,0)
Stopa serokonverzije**	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)
Čimbenik serokonverzije***	33,3 (22,2; 50,0)	115,6 (87,4; 152,8)	19,2 (17,9; 41,7)	137,5 (99,5; 189,9)

* MN titar $\geq 1:40$

** \geq četverostruko povećanje MN titra

*** povećanje geometrijske sredine

Prisutnost anti-HA protutijela 180 dana i 360 dana nakon prvog cijepljenja izmjerena jednosmjernom radijalnom hemolizom (SRH) i mikroneutralizacijskom analizom (MN) u djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina bila je sljedeća:

Prisutnost protutijela	180. dan		361. dan	
	SRH	MN	SRH	MN
9 do 17 godina	N=50	N=47	N=29	N=27
Serozaštita / stopa seroneutralizacije*	92,0% (82,4; 99,9)	100% (92,5; 100,0)	96,6% (82,2; 99,9)	88,9% (70,8; 97,6)
Stopa serokonverzije**	92,0% (80,8; 97,8)	100% (92,5; 100,0)	93,1% (77,2; 99,2)	96,3% (81,0; 99,9)
Čimbenik serokonverzije***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
3 do 8 godina	N=51	N=47	N=33	N=31
Serozaštita / stopa seroneutralizacije*	79,6% (65,7; 89,8)	100% (92,5; 100,0)	54,5% (36,4; 71,9)	100% (88,8; 100,0)
Stopa serokonverzije**	77,6% (63,4; 88,2)	100% (92,5; 100,0)	57,6% (39,2; 74,5)	96,8% (83,3; 99,9)
Čimbenik serokonverzije***	5,6 (4,5; 7,1)	59,5 (45,1; 78,3)	4,5 (3,4; 6,1)	26,5 (18,5; 37,9)

* Površina SRH $> 25 \text{ mm}^2$; MN titar $\geq 1:40$;

** ili površina SRH $> 25 \text{ mm}^2$ ako je polazni uzorak negativan ili povećanje SRH površine za 50% ako je polazni uzorak $> 4 \text{ mm}^2$; $>$ četverostruko povećanje MN titra;

*** povećanje geometrijske sredine

Dojenčad i djeca u dobi od 6 do 35 mjeseci:

Stopa serozaštite, stopa serokonverzije i čimbenik serokonverzije za anti HA-protutijela izmjereni jednosmjernom radialnom hemolizom (SRH) u djece u dobi od 6 do 35 mjeseci bili su sljedeći:

SRH analiza	Svi ispitanici		Ispitanici seronegativni na početku ($\leq 4\text{mm}^2$)	
	21 dan kasnije		21 dan kasnije	
	1. doza	2. doza	1. doza	2. doza
6 do 11 mjeseci	N = 19		N = 15	
Stopa serozaštite*	31,6% (12,6; 56,6)	78,9% (54,4; 93,9)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Stopa serokonverzije**	31,6% (12,6; 56,6)	84,2% (60,4; 96,6)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Čimbenik serokonverzije***	1,9 (1,2; 3,0)	7,6 (4,9; 11,7)	2,1 (1,1; 3,7)	9,0 (5,6; 14,5)
12 do 35 mjeseci	N = 49		N = 40	
Stopa serozaštite*	24,5% (13,3; 38,9)	95,9% (86,0; 99,5)	20,0% (9,1; 35,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Stopa serokonverzije**	22,4% (11,8; 36,6)	91,8% (80,4; 97,7)	20,0% (9,1; 35,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Čimbenik serokonverzije***	1,8 (1,4; 2,5)	11,2 (9,3; 13,4)	1,8 (1,3; 2,5)	12,5 (10,7; 14,5)

* SRH površina $> 25\text{mm}^2$

** ili površina SRH $> 25\text{mm}^2$ ako je polazni uzorak negativan ili povećanje SRH područja za 50% ako je polazni uzorak $> 4\text{mm}^2$

*** povećanje geometrijske sredine

Nakon cijepljenja stopa ispitanika čiji titri neutralizirajućih protutijela iznose ≥ 40 , stopa serokonverzije i čimbenik serokonverzije izmjereni mikroneutralizacijskom analizom (MN) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 35 mjeseci bili su sljedeći:

MN analiza	Svi ispitanici		Ispitanici seronegativni na početku ($< 1:10$)	
	21 dan kasnije		21 dan kasnije	
	1. doza	2. doza	1. doza	2. doza
6 do 11 mjeseci	N = 17		N = 19	
Stopa seroneutralizacije*	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)
Stopa serokonverzije**	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)
Čimbenik serokonverzije***	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)
12 do 35 mjeseci	N = 49		N = 48	
Stopa seroneutralizacije*	55,1% (40,2; 69,3)	100% (92,7; 100,0)	54,2% (39,2; 68,6)	100,0% (92,6; 100,0)
Stopa serokonverzije**	75,5% (61,1; 86,7)	100% (92,7; 100,0)	75,0% (60,4; 86,4)	100,0% (92,6; 100,0)
Čimbenik serokonverzije***	6,6 (4,6; 9,4)	108,0 (75,5; 154,5)	6,7 (4,7; 9,6)	112,4 (78,7; 160,5)

* MN titar $\geq 1:40$

** \geq četverostruko povećanje MN titra

*** povećanje geometrijske sredine

Prisutnost anti-HA protutijela 180 dana i 360 dana nakon prvog cijepljenja izmjerena jednosmjernom radialnom hemolizom (SRH) i mikroneutralizacijskom analizom (MN) u dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci bila je sljedeća:

Prisutnost protutijela	181. dan		361. dan	
	SRH	MN	SRH	MN
12 do 35 mjeseci	N=47	N=47	N=31	N=31
Serozaštita /	68,1%	100%	48,8%	90,3%
stopa seroneutralizacije*	(52,9; 80,9)	(92,5; 100,0)	(30,2; 66,9)	(74,2; 98,0)
Stopa serokonverzije**	63,8%	100%	45,2%	93,5%
	(48,5; 77,3)	(92,5; 100,0)	(27,3; 64,0)	(78,6; 99,2)
Čimbenik	5,7	40,2	4,1	18,3
serokonverzije***	(4,7; 7,0)	(29,2; 55,4)	(3,0; 5,5)	(11,2; 29,3)
6 do 11 mjeseci	N=16	N=13	N=13	N=11
Serozaštita /	37,5%	100%	30,8%	81,8%
stopa seroneutralizacije*	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(48,2; 97,7)
Stopa serokonverzije**	37,5%	100%	30,8%	100%
	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(71,5; 100,0)
Čimbenik	2,9	19,3	2,6	17,6
serokonverzije***	(2,0; 4,4)	(13,8; 27,0)	(1,5; 4,3)	(7,1; 43,4)

* Površina SRH > 25 mm²; MN titar ≥ 1:40;

** ili površina SRH > 25 mm² ako je polazni uzorak negativan ili povećanje SRH površine za 50% ako je polazni uzorak >4 mm²; > četverostruko povećanje MN titra;

*** povećanje geometrijske sredine

Nakon 12-mjesečnog booster-cijepljenja odobrenim trivalentnim virosomnim cjepivom protiv influenzae za sezonu gripe sjeverne hemisfere 2010./2011., stupnjevi serozaštite, stupnjevi serokonverzije i čimbenici serokonverzije (u usporedbi s razinama protutijela prije boostera) za sastojak H1N1 izmjereni SRH i MN analizama bili su sljedeći:

21-28 dana nakon boostera	1 do 11 godina		3 do 8 godina	
	SRH	MN	SRH	MN
	N=27	N=27	N=33	N=31
Serozaštita /	100%	100%	100%	100%
stopa seroneutralizacije*	(88,1; 100,0)	(87,2; 100,0)	(89,4; 100,0)	(88,8; 100,0)
Stopa serokonverzije**	40,0%	93,1%	85,3%	100%
	(22,7; 59,4)	(77,2; 99,2)	(68,9; 95,0)	(89,7; 100,0)
Čimbenik	1,5	13,7	2,7	29,8
serokonverzije***	(1,3; 1,7)	(9,4; 20,0)	(2,2; 3,4)	(20,1; 44,1)
	12 do 35 mjeseci	N=29	6 do 11 mjeseci	N=9
	N=31	N=29	N=11	N=9
Serozaštita /	100%	100%	100%	100%
stopa seroneutralizacije*	(88,8; 100,0)	(88,1; 100,0)	(71,5; 100,0)	(66,4; 100,0)
Stopa serokonverzije**	87,1%	96,6%	90,9%	100%
	(70,2; 96,4)	(82,2; 99,9)	(58,7; 99,8)	(71,5; 100,0)
Čimbenik	3,6	38,7	4,9	29,1
serokonverzije***	(2,8; 4,6)	(23,9; 62,7)	(2,7; 8,9)	(11,6; 73,1)

* Površina SRH > 25 mm²; MN titar ≥ 1:40;

** ili površina SRH > 25 mm² ako je polazni uzorak negativan ili povećanje SRH površine za 50% ako je polazni uzorak >4 mm²; > četverostruko povećanje MN titra;

*** povećanje geometrijske sredine

Imunološki odgovor na verziju Celvapana koja sadrži sojeve cjepiva A/H5N1

Imunogenost cjepiva koje sadrži 7,5 µg neadjuvantiranog HA dobivenog iz soja A/Vietnam/1203/2004 procijenjeno je u dva klinička ispitivanja u odraslih u dobi od 18 do 59 godina (N = 312) te u starijih ispitanika u dobi od 60 godina naviše (N = 272) sljedeći raspored

primjene 0. i 21. dana.

Stupnjevi serozaštite, stupnjevi serokonverzije i čimbenici serokonverzije zabilježeni u odraslih i starijih ispitanika bili su usporedivi s Celvapanom (H1N1)v.

Rezultati ispitivanja učinkovitosti cjepiva u Jerseyu

Učinkovitost pandemijskog cjepiva protiv medicinski liječene bolesti slične gripi koja je laboratorijski potvrđena kao A(H1N1)v procijenjena je za kampanju cijepjenja u Jerseyu 2009./2010. u istraživanju slučaja s kontrolom (test-negativan dizajn). Manja djeca u dobi od 6 mjeseci do 9 godina primala su Celvapan, dok su starija djeca u dobi od 9 do 18 godina primala adjuvantirano fragmentirano pandemijsko cjepivo. Nijedan slučaj neuspjelog cijepjenja nije prijavljen ni u jednoj od tih pedijatrijskih dobnih skupina. Neobrađena učinkovitost cjepiva jedne doze pandemijskog cjepiva među djecom bila je 100% (95% CI: 70-100%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni s Celvapanom koji sadrži soj cjepiva H5N1 pokazali su promjene u enzimima jetre i razinama kalcija u ispitivanjima toksičnosti pojedinačne doze na štakorima. Takve promjene u funkciji jetre do danas nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima na ljudima. Promjene metabolizma kalcija nisu proučavane u kliničkim ispitivanjima na ljudima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost ženki, embrio-fetalnu i prenatalnu i postnatalnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Ocjeljanosti

1 mjeseci

Nakon prvog otvaranja, lijek je potrebno odmah primijeniti. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene u trajanju od 3 sata pri sobnoj temperaturi.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakovanje od 20 višedoznih bočica (staklo tipa I.) s 5 ml suspenzije (10 doza x 0,5 ml) s čepom (bromobutilna guma).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, cjepivo treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu. Protresti prije primjene. Svaka doza cjepiva od 0,5 ml povlači se u štrcaljku za injekciju. Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28.163 Jevany
Češka Republika

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/506/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBLENJA

04.ožujka 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJEKATIVNE(IH) TVARI
I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Baxter BioScience s.r.o.
Jevany Bohumil 138
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy
Republika Češka

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austrija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKREBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

• **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114 Direktive 2001/83/EC, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratoriji ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

- Nositelj odobrenja će s državama članicama dogovoriti mjere koje omogućavaju identifikaciju i sljedivost cjepiva A/(H1N1)v danog svakom pacijentu radi smanjenja na najmanju moguću mjeru medikacijskih pogrešaka i pomaganja pacijentima i zdravstvenim djelatnicima s prijavom nuspojava. To može značiti da bi Nositelj odobrenja trebao nabaviti naljepnice sa zaštićenim imenom i brojem serije uz svako pakovanje cjepiva.
- Nositelj odobrenja će s državama članicama dogovoriti mehanizme koji pacijentima i zdravstvenim djelatnicima omogućavaju neprekidan pristup aktualiziranim informacijama vezanima uz Celvapan.
- Nositelj odobrenja će s državama članicama dogovoriti pružanje ciljanih priopćenja zdravstvenim djelatnicima koja bi trebale navoditi sljedeće:
 - Pravilan način pripreme cjepiva prije primjene
 - Štetni događaji koje prvenstveno treba prijaviti, tj. smrtonosne i po život opasne nuspojave, neočekivane ozbiljne nuspojave, štetni događaji od posebnog interesa (AESI).
 - Minimalne pojedinosti koje treba prijaviti u pojedinačnim sigurnosnim prikazima slučaja radi omogućavanja procjene i identifikacije cjepiva danog svakom pacijentu, uključujući, zasigurno ime, proizvođača cjepiva i serijski broj.
 - Ako je potrebno uspostaviti poseban sustav obavještanja, kako prijaviti nuspojave

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Celvapan suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv influence (H1N1)v (cijeli virion, iz Vero stanica, inaktivirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Cjepivo protiv influence (cijeli virus), inaktivirano, koje sadrži antigen soja*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 mikrograma**
po dozi od 0,5 ml

* umnožen u Vero stanicama (kontinuirana stanična linija porijeklom od stanične kulture)

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

trometamol,
natrijev klorid,
voda za injekcije,
polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SAĐORJE

Suspenzija za injekciju.
20 višedoznih bočica (10 doza po bočici – 0,5 ml po dozi)

5. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena u mišić.
Prije uporabe cjevčivo treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu.
Protresti prije uporabe.
Nakon prvog otvaranja, bočica se mora iskoristiti u roku od najviše 3 sata.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Ne injicirati u krvnu žilu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, OKA JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Češka Republika

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/506/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Priloženo obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKOVANJE

NALJEPNICA ZA BOČICU OD 10 DOZA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Celvapan suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv influence (H1N1)v (cijeli virion, iz Vero stanica, inaktivirano)

Primjena u mišić

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Protresti prije uporabe

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Višedozna bočica (10 doza od 0,5 ml po dozi)

6. DRUGO

Nakon prvog otvaranja, bočica se mora iskoristiti u roku od najviše 3 sata.

Nanotherapeutics Bohumil s.r.l.
Bohumil 138
28163 Jevany
Češka Republika

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

CELVAPAN suspenzija za injekciju

cjepivo protiv influence (H1N1)v (cijeli virion, iz Vero stanica, inaktivirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Celvapan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Celvapan
3. Kako se Celvapan daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Celvapan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Celvapan i za što se koristi

Celvapan je cjepivo za sprečavanje influence (gripe) prouzročene virusom A(H1N1)v 2009.

Kada osoba primi cjepivo, imunološki sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bolesti. Nijedan sastojak u cjepivu ne može izazvati gripu.

2. Što morate znati prije nego što primite Celvapan

Ne smijete primiti Celvapan:

- ako ste prethodno imali naglu ili po život opasnu alergijsku reakciju na bilo koji sastojak Celvapana ili na bilo koju tvar koja može biti prisutna u tragovima kao što je: formaldehid, benzonaza, saharoza.
 - Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip koji svrbi, nedostatak daha i oteknuće lica ili jezika.

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije primanja ovog cjepiva.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Celvapan

- ako ste imali bilo kakvu alergijsku reakciju osim naglih po život opasnih alergijskih reakcija na bilo koji sastojak cjepiva, na formaldehid, benzonazu ili na saharozu. (za dodatne informacije vidjeti dio 6.).
- ako imate tešku infekciju s visokom temperaturom (iznad 38°C). Ako se prethodno navedeno odnosi na Vas, cijepljenje će obično biti odgođeno dok se ne budete osjećali bolje. Manja infekcija kao što je prehlada ne bi trebala biti problem, no liječnik ili medicinska sestra bi Vas trebali savjetovati možete li primiti Celvapan.
- ako imate problema s imunološkim sustavom, jer zbog toga Vaš odgovor na cjepivo može biti slab.
- ako ste podvrgnuti krvnim pretragama radi traženja dokaza o infekciji određenim virusima. U prvih nekoliko tjedana nakon cijepljenja cjepivom Celvapan rezultati testiranja možda neće biti točni. Recite liječniku koji traži te pretrage da ste nedavno primili Celvapan.

- ako imate problema s krvarenjem ili lako dobijete modrice.

Ako se bilo koje od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte se svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije primanja Celvapana. To je potrebno jer cijepljenje možda neće biti preporučeno ili će ga možda trebati odgoditi.

Drugi lijekovi i Celvapan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta, ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Nema informacija o primjeni cjepiva Celvapan s drugim cjepivima. Međutim, ako se to ne može izbjeći, cjepiva se treba injicirati u odvojene udove. U takvim slučajevima, morate znati da bi se nuspojave mogle pojačati.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će s Vama razgovarati o tome treba li primiti Celvapan.

Cjepivo se može koristiti tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4. "Moguće nuspojave" mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

3. Kako se Celvapan daje

Vaš liječnik ili medicinska sestra dat će cjepivo u skladu sa službenim preporukama. Cjepivo će se injicirati u mišić (najčešće u nadlakticu). Cjepivo se nikad ne smije dati u krvnu žilu.

Odrasli i starije osobe:

Daje se jedna doza (0,5 ml) cjepiva.
Drugu dozu cjepiva potrebno je dati s razmakom od najmanje tri tjedna.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina:

Daje se jedna doza (0,5 ml) cjepiva.
Drugu dozu cjepiva potrebno je dati s razmakom od najmanje tri tjedna.

Djeca u dobi od najviše od 6 mjeseci:

Trenutno nije preporučeno cijepljenje za ovu dobnu skupinu.

Kad se daje prva doza cjepiva Celvapan, preporučuje se davanje Celvapana (a ne drugog cjepiva protiv H1N1v) tijekom cijelog ciklusa cijepljenja.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Nakon cijepljenja može doći do alergijskih reakcija koje u rijetkim slučajevima mogu dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti i imaju hitnu terapiju koja je dostupna za uporabu u takvim slučajevima.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u odraslih i starijih osoba

Nuspojave navedene u nastavku pojavile su se nakon primjene Celvapana (H1N1)v u kliničkim ispitivanjima u odraslih, uključujući starije osobe. U kliničkim je ispitivanjima većina nuspojava bila blage naravi i kratkotrajna.

Vrlo često:

- Glavobolja
- Osjećaj umora

Često:

- Curenje nosa i grlobolja
- Nesanica (poteškoće sa spavanjem)
- Omaglica
- Iritacija oka
- Bol u trbuhu
- Pojačano znojenje
- Osip, koprivnjača
- Bol u zglobovima ili mišićima
- Vrućica, tresavica, općenito loše osjećanje
- Bol, crvenilo, oteknuće ili tvrda kvržica na mjestu injekcije smanjena pokretljivost ruke u koju je primijenjena injekcija

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u djece

Djeca i adolescenti u dobi od 6 mjeseci do 17 godina

U kliničkom ispitivanju, učestalost i vrste simptoma nakon prve i druge injekcije bili su u načelu slični onima zabilježenima u odraslih i starijih osoba koje su koristile Celvapan. Međutim, primijećene su određene razlike u učestalosti i vrsti nuspojava. Točnije, glavobolja, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), kašalj, mučnina, povraćanje, proljev, bol u rukama ili nogama ili umor primijećeni su često kod djece i adolescenata.

Osim toga, kod djece u dobi od 9 do 17 godina, bila je vrlo česta bol na mjestu injekcije.

U djece u dobi od 6 do 35 mjeseci vrlo često je zabilježeno poremećeno spavanje i vrućica, a često smanjen apetit, nemir, razdražljivost, plačljivost i omamljenost.

Nuspojave iz Pandemjskog opservacijskog ispitivanja s CELVAPANOM (H1N1)v

Rezultati kliničkog ispitivanja provedenog na cjepivu koje se nalazi na tržištu potvrdili su sigurnosni profil zabilježen u kliničkim ispitivanjima. Sljedeće su nuspojave prijavljene s većom učestalošću nego u drugim kliničkim ispitivanjima:

Odrasli u dobi od 18 godina i stariji:

Vrlo često: Bol i crvenilo na mjestu primjene injekcije, bol u mišićima

Manje često: Bolest slična influenci

Djeca i adolescenti u dobi od 5 do 17 godina:

Vrlo često: Osjećaj umora, glavobolja

Manje često: Kašalj

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina:

Vrlo često: Crvenilo na mjestu primjene injekcije, omamljenost, razdražljivost, gubitak apetita, plačljivost

- **Klinička ispitivanja sa sličnim cjepivom**

U ispitivanju sa sličnim cjepivom protiv influence (koje sadrži soj cjepiva H5N1) koje je uključivalo zdrave odrasle i starije osobe, ispitanike s oslabljenim imunološkim sustavom i pacijente s dugotrajnim stanjima, sigurnosni profil bio je sličan onome zdravih odraslih osoba.

- **Nuspojave zabilježene tijekom postmarketinškog praćenja**

Nuspojave navedene u nastavku pojavile su se nakon primjene Celvapana (H1N1)v u odraslima i djeci tijekom programa cijepljenja protiv pandemijske gripe.

- Alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije koje dovode do opasnog sniženja krvnog tlaka, što, ako se ne liječi, može dovesti do šoka. Liječnici znaju da se to može dogoditi pa imaju spremno hitno liječenje.
- Grčevi uslijed vrućice
- Smanjena osjetljivost kože
- Bol u rukama i/ili nogama (u većini slučajeva prijavljeno kao bol u ruci u koju je izvršeno cijepljenje)
- Bolest slična gripi
- Oteknuće tkiva ispod kože.

- **Nuspojave zabilježene kod cjepiva protiv gripe koja se rutinski daju svake godine**

U danima ili tjednima nakon cijepljenja cjepivima koja se rutinski daju svake godine radi sprečavanja gripe pojavile su se nuspojave navedene u nastavku. One se mogu pojaviti i nakon Celvapana.

Manje često:

- generalizirane kožne reakcije uključujući urtikariju (koprivnjaču)

Rijetko:

- jaka probadajuća ili pulsirajuća bol duž jednog ili više živaca
- nizak broj trombocita koji može uzrokovati krvarenje ili modrice

Vrlo rijetko:

- vaskulitis (upala krvnih žila koja može uzrokovati kožne osipe, bol u zglobovima i probleme s bubrežima)
- neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis (upala središnjeg živčanog sustava), neuritis (upala živaca) i vrsta paralize poznata kao Guillain-Barréov sindrom

Ako se pojavi bilo koja od navedenih nuspojava, molimo odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Celvapan

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Nakon prvog otvaranja, bočica se mora iskoristiti u roku od najviše 3 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekara ili kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Celvapan sadrži

- Djelatna tvar je:

Cjepivo protiv influence (cijeli virion), inaktivirano, koje sadrži antigen soja*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 mikrogram**
po dozi od 0,5 ml

* umnožen u Vero stanicama (kontinuirana stanična linija porijeklom od sisavaca)

** hemaglutinin

- Drugi sastojci su:

Drugi sastojci su: trometamol, natrijev klorid, voda za injekcije, polisorbitat 80.

Kako Celvapan izgleda i sadržaj pakiranja

Celvapan je bistra do opalescentna, prozirna tekućina.

Jedno pakovanje Celvapan sadrži 20 višedoznih bočica s 5 ml suspenzije za injekciju za 10 doza.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Mladá Boleslav

Češka Republika

Proizvođač

Baxter AG

Uferstrasse 15

A-2304 Orth/Donau

Austrija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima ili zdravstvenim djelatnicima:

Prije primjene cjepivo treba ostaviti da dosegne sobnu temperaturu, a bočicu treba dobro protresti.

Nakon prvog otvaranja, bočica se mora iskoristiti u roku od najviše 3 sata.

Svaka doza cjepiva od 0,5 ml povlači se u štrcaljku za injekciju.

Cjepivo se ne smije primjenjivati intravaskularno.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Lijek koji više nije odobren