

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Adjupanrix suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju.

Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon miješanja, 1 doza (0,5 ml) cjepiva sadrži:

Virus influence (fragmentiran, inaktiviran), sadrži antigene* koji odgovaraju soju:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (NIBRG-14) 3,75 mikrograma**

* umnoženi na jajima

** hemaglutinin (HA)

Ovo cjepivo odgovara preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i odluci Europske unije za pandemiju.

AS03 adjuvans sadrži skvalen (10,69 miligrama), DL- α -tokoferol (11,86 miligrama) i polisorbata 80 (4,86 miligrama).

Miješanjem bočica suspenzije i emulzije dobiva se višedozni spremnik. Za broj doza po bočici vidjeti dio 6.5.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Cjepivo sadrži 5 mikrograma tiomersala i 5 miligrama polisorbata 80 (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju.

Suspenzija je bezbojna, blago opalescentna tekućina.

Emulzija je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa influence kod službeno proglašene pandemije.

Adjupanrix se mora primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe starije od 18 godina

Jedna doza od 0,5 ml na odabrani datum.

Drugu dozu od 0,5 ml treba primijeniti nakon razmaka od najmanje tri tjedna, a najviše dvanaest mjeseci nakon prve doze, kako bi se postigla maksimalna djelotvornost.

Temeljem vrlo ograničenih podataka, za postizanje imunološkog odgovora u odraslih osoba starijih od 80 godina može biti potrebna dvostruka doza cjepiva Adjupanrix: na odabrani datum i ponovno nakon razmaka od najmanje tri tjedna (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 6 mjeseci do < 36 mjeseci:

Jedna doza od 0,125 ml (što je jednako četvrtini doze za odrasle po injekciji) na odabrani datum.

Druga doza od 0,125 ml najmanje tri tjedna nakon prve doze kako bi se postigla maksimalna djelotvornost.

Djeca u dobi od 36 mjeseci do < 18 godina:

Jedna doza od 0,25 ml (što je jednako polovici doze za odrasle po injekciji) na odabrani datum.

Druga doza od 0,25 ml najmanje tri tjedna nakon prve doze kako bi se postigla maksimalna djelotvornost.

Djeca u dobi od < 6 mjeseci

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Adjupanrix u djece mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Imunizacija se provodi intramuskularnom injekcijom.

Ako se daje dvostruka doza, injekcije se moraju dati u suprotne udove, po mogućnosti u deltoidni mišić ili anterolateralni dio bedra (ovisno o mišićnoj masi).

Za upute o miješanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza anafilaktičke (tj. životno ugrožavajuće) reakcije na bilo koji sastojak ovog cjepiva ili na tvari koje se u cjepivu nalaze u tragovima (jaja i pileći proteini, ovalbumin, formaldehid, gentamicinsulfat i natrijev deoksikolat). Međutim, u slučaju pandemije, može se primijeniti cjepivo, ali je potrebno osigurati da jedinica za reanimaciju bude odmah dostupna u slučaju potrebe. Vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao što je slučaj sa svim injekcijskim cjepivima, uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor za slučaj rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Potreban je oprez pri primjeni ovog cjepiva u osoba s poznatom preosjetljivošću (pored anafilaktičke reakcije) na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, tiomersal i ostatne tvari (jaja i pileće proteine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinsulfat i natrijev deoksikolat).

Istodobna bolest

Ako okolnosti tijekom pandemije dozvoljavaju, imunizaciju treba odgoditi u osoba koje boluju od teških bolesti praćenih vrućicom ili akutne infekcije.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Adjupanrix se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno. Nema podataka o primjeni cjepiva Adjupanrix supkutanim putem. Zbog toga liječnici trebaju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva u osoba s trombocitopenijom ili drugim poremećajem hemostaze koji bi mogli biti kontraindikacija za primjenu intramuskularne injekcije, osim ako moguća korist nadilazi rizik od krvarenja.

Zaštita

Nema podataka o primjeni cjepiva s adjuvansom AS03 prije ili nakon drugih vrsta cjepiva protiv influence koja su namijenjena za primjenu prije ili tijekom pandemije.

Odgovor protutijela može biti nedostatan u bolesnika koji boluju od endogene ili jatrogene imunosupresije.

U nekih cijepljenika možda neće biti postignut zaštitni imunološki odgovor (vidjeti dio 5.1).

Sinkopa

Kao psihogeni odgovor na injekciju, nakon ili čak i prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (gubitka svijesti). Uz nju se mogu javiti razni neurološki znaci poput prolaznog poremećaja vida, parestezije i toničko-kloničkih pokreta udova tijekom oporavka. Važno je uspostaviti postupke kako bi se izbjeglo ozljeđivanje zbog gubitka svijesti.

Narkolepsija

Epidemiološka ispitivanja povezana s drugim cjepivom koje sadrži adjuvans AS03 (Pandemrix H1N1, koje se proizvodi na istom mjestu kao i Adjupanrix), provedena u nekoliko europskih zemalja, pokazala su povećan rizik od narkolepsije, praćene katapleksijom ili bez nje, u cijepljenih u usporedbi s necijepljenim osobama. U djece/adolescenata (u dobi do 20 godina) ta su ispitivanja pokazala 1,4 do 8 dodatnih slučajeva na 100 000 cijepljenika. Dostupni epidemiološki podaci u odraslih osoba starijih od 20 godina pokazali su približno 1 dodatan slučaj na 100 000 cijepljenika. Ovi podaci upućuju na to da se povećan rizik smanjuje kako se povećava dob pri cijepljenju. Narkolepsija nije opažena u kliničkim ispitivanjima cjepiva Adjupanrix, međutim klinička ispitivanja nemaju statističku snagu za otkrivanje vrlo rijetkih štetnih događaja čije su stope incidencije tako niske kao stopa incidencije narkolepsije ($\approx 1,1$ događaj na 100 000 bolesnik-godina).

Pedijatrijska populacija

Klinički podaci u djece mlađe od 6 godina koja su primila dvije doze cjepiva spremnog protiv pandemijske influence (engl. *pandemic preparedness vaccine*) H5N1 ukazuju na povećanu učestalost vrućice ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ aksilarno) nakon primjene druge doze. Stoga se u male djece (u dobi do približno 6 godina) nakon cijepljenja preporučuje kontrola tjelesne temperature i primjena mjera za snižavanje vrućice (poput antipiretika, prema kliničkoj potrebi).

Pomoćne tvari

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži 5 miligrama polisorbata 80 po dozi. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Adjupanrix s drugim cjepivima. Ako je potrebna istodobna primjena s drugim cjepivom, cijepljenje treba provesti na različitim udovima. Treba uzeti u obzir da nuspojave mogu biti pojačane.

Imunološki odgovor može biti smanjen u bolesnika na imunosupresivnoj terapiji.

Nakon cijepljenja protiv influence zabilježeni su lažno pozitivni rezultati seroloških testova metodom ELISA za otkrivanje protutijela protiv virusa humane imunodeficijencije 1 (HIV1), hepatitisa C i osobito HTLV-1. U takvim slučajevima tehnika Western Blot daje negativne rezultate. Prolazne lažno pozitivne reakcije mogu biti posljedica stvaranja IgM kao odgovora na cjepivo.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cjepiva Adjupanrix tijekom trudnoće.

Cjepivo koje sadrži AS03 i hemaglutinine soja H1N1 je davano ženama u svakom trimestru trudnoće. Trenutno su ograničeni podaci o ishodima u procijenjenih više od 200 000 žena koje su cijepljene tijekom trudnoće. U prospektivnom kliničkom ispitivanju u kojem se pratio ishod u više od 100 trudnoća nije zabilježen povećan rizik od nuspojava.

Ispitivanja na životinjama cjepiva Adjupanrix ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Podaci u trudnica cijepljenih različitim inaktiviranim sezonskim cjepivima bez adjuvansa ne ukazuju na malformacije niti fetalni odnosno neonatalni toksični učinak.

Može se razmotriti primjena cjepiva Adjupanrix tijekom trudnoće, ako se smatra neophodno, uzimajući u obzir službene preporuke.

Dojenje

Adjupanrix se može primjenjivati u dojilja.

Plodnost

Nema podataka o učinku na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pojedine nuspojave navedene u dijelu 4.8 „Nuspojave“ mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim je ispitivanjima procijenjena incidencija niže navedenih nuspojava u oko 5 000 ispitanika u dobi od 18 i više godina koji su primili formulacije cjepiva H5N1 koje sadrži soj A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) s najmanje 3,75 mikrograma hemaglutinina/AS03.

U dva je klinička ispitivanja procijenjena incidencija nuspojava u 824 djece u dobi od 3 do < 18 godina koja su primila polovicu doze za odrasle, tj. 0,25 ml cjepiva koje sadrži soj A/Indonesia/2005 (H5N1) s najmanje 1,9 mikrograma hemaglutinina/AS03.

U tri je klinička ispitivanja procijenjena incidencija nuspojava u 437 djece u dobi od 6 mjeseci do < 36 mjeseci koja su primila ili polovicu doze za odrasle, tj. 0,25 ml (n=400), ili četvrtinu doze za odrasle, tj. 0,125 ml (n=37).

Popis nuspojava

Prijavljene nuspojave navedene su prema sljedećoj učestalosti:

Kategorije učestalosti su:

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 ($< 1/10\ 000$)

U tekstu koji slijedi navedene su nuspojave iz kliničkih ispitivanja s cjepivom spremnim protiv pandemijske influence (za više informacija o cjepivima spremnim protiv pandemijske influence vidjeti dio 5.1).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Odrasli

Prijavljene su sljedeće nuspojave po dozi cjepiva:

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica, somnolencija, parestezija
Poremećaji probavnog sustava	manje često	gastrointestinalni simptomi (poput mučnine, proljeva, povraćanja, boli u abdomenu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	ekhimoza na mjestu injiciranja, pojačano znojenje
	manje često	pruritus, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija, artralgiya
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol, crvenilo, oticanje i otvrdnuće na mjestu injiciranja, umor, vrućica
	često	toplina na mjestu injiciranja i pruritus na mjestu injiciranja, bolest nalik gripi, drhtanje
	manje često	malaksalost

Pedijatrijska populacija

Prijavljene su sljedeće nuspojave po dozi cjepiva:

Djeca u dobi od 6 do < 36 mjeseci

Podaci za ovu dobnu skupinu dobiveni su objedinjavanjem podataka o sigurnosti iz 3 ispitivanja (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 i Q-PAN-H5N1-023).

Dob od 6 do < 36 mjeseci		
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost/nemir
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	somnolencija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	gastrointestinalni simptomi (poput proljeva i povraćanja)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	osip/makularni osip
	manje često	urtikarija
	vrlo često ¹	vrućica ($\geq 38,0$ °C)
	vrlo često	bol na mjestu injiciranja
	često	crvenilo na mjestu injiciranja
	često	oticanje na mjestu injiciranja
	manje često	otvrdnuće na mjestu injiciranja
	manje često	krasta na mjestu injiciranja
	manje često	oticanje lica
	manje često	modrice na mjestu injiciranja
	manje često	ekcem na mjestu injiciranja
	manje često	čvorić na mjestu cijepljenja

¹ U svim je dobnim skupinama zabilježena veća učestalost vrućice nakon 2. doze u odnosu na 1. dozu

Djeca u dobi od 36 mjeseci do < 18 godina

Podaci za ovu dobnju skupinu dobiveni su objedinjavanjem podataka o sigurnosti iz 2 ispitivanja (D-PAN-H5N1-032 i Q-PAN-H5N1-021).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost		Nuspojave
	3 do < 6 (godina)	6 do < 18 (godina)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	manje često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	manje često	razdražljivost/nemir
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	manje često	somnolencija
	manje često	vrlo često	glavobolja
	NP	manje često	hipoestezija
	NP	manje često	omaglica
	NP	manje često	sinkopa
	NP	manje često	tremor
Poremećaji probavnog sustava	često		gastrointestinalni simptomi (poput mučnine, proljeva, povraćanja, boli u abdomenu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često		osip
	NP	često	hiperhidroza
	NP	manje često	kožne ulceracije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	vrlo često	mialgija
	NP	manje često	mišićno-koštana ukočenost
	NP	vrlo često	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često		bol na mjestu injiciranja
	često ¹		vrućica ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	često		crvenilo na mjestu injiciranja
	često		oticanje na mjestu injiciranja
	manje često	vrlo često	umor
	manje često	često	zimica
	manje često	NP	modrice na mjestu injiciranja
	manje često		pruritus na mjestu injiciranja
	NP	manje često	bol u aksilama

¹ U svim je dobnim skupinama zabilježena veća učestalost vrućice nakon 2. doze u odnosu na 1. dozu
NP = nije prijavljeno

Slični rezultati za reaktogenost dobiveni su u kliničkom ispitivanju (D-PAN-H5N1-009) provedenom u djece u dobi od 3 do 5 godina te 6 do 9 godina; među njima su 102 ispitanika primila 2 doze cjepiva Adjupanrix od 0,25 ml. U tom je ispitivanju vrućica zabilježena često, bez opaženog porasta incidencije nakon druge doze primarnog ciklusa cijepljenja. Osim toga, opažene su i sljedeće nuspojave: ekhimoza na mjestu injiciranja, drhtanje i pojačano znojenje. Sve te tri nuspojave bile su česte.

Postmarketinško praćenje

Nema podataka iz postmarketinškog praćenja nakon primjene cjepiva Adjupanrix.

Cjepiva s AS03 koja sadrže 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/California/7/2009 (H1N1)

Iz postmarketinškog iskustva s cjepivima s AS03 koja sadrže 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/California/7/2009 (H1N1) prijavljene su sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava
Anafilaksija, alergijske reakcije

Poremećaji živčanog sustava
Febrilne konvulzije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Angioedem, generalizirane kožne reakcije, urtikarija

Trovalentna cjepiva između pandemija

Uz to, u postmarketinškom praćenju trovalentnih cjepiva između pandemija, prijavljene su sljedeće nuspojave:

Rijetko:

Neuralgija, prolazna trombocitopenija

Vrlo rijetko:

Vaskulitis s prolaznim zahvaćanjem bubrega.

Neurološki poremećaji poput encefalomijelitisa, neuritisa i Guillain Barréovog sindroma.

Ovaj lijek sadrži tiomersal (organski spoj žive) kao konzervans te stoga može doći do reakcije senzibilizacije (vidjeti dio 4.4).

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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02.

Farmakodinamički učinci

U ovom dijelu opisuju se kliničko iskustvo s cjepivima spremnim protiv pandemijske influence.

Cjepiva spremna protiv pandemijske influence sadrže antigene influence koji su različiti od antigena virusa influence koji trenutno cirkuliraju. Ovi antigeni se mogu smatrati kao „novi“ antigeni i simuliraju situaciju gdje je ciljna populacija za cijepljenje bez imunološke memorije. Podaci dobiveni s cjepivima spremnim protiv pandemijske influence će poduprijeti strategiju cijepljenja koja će vjerojatno biti korištena za pandemijsko cjepivo: podaci dobiveni s cjepivima spremnim protiv pandemijske influence o kliničkoj imunogenosti, sigurnosti primjene i reaktogenosti, relevantni su za pandemijska cjepiva.

Odrasli

Odrasli u dobi od 18. do 60. godine

U kliničkim ispitivanjima imunogenosti AS03-adjuvantiranih cjepiva koja sadrže 3,75 mikrograma HA dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 u ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, odgovori anti-hemaglutinin protutijela (anti-HA) bili su sljedeći:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004				
	režim 0, 21 dan (D-Pan-H5N1-002)		režim 0, 6 mjeseci (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dan nakon 1. doze N=925	21 dan nakon 2. doze N=924	21 dan nakon 1. doze N=55	7 dana nakon 2. doze N=47	21 dan nakon 2. doze N=48
Stopa seroprotekcije ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Stopa serokonverzije ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Čimbenik serokonverzije ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$;

²stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli četverostruko povećanje titra;

³čimbenik serokonverzije: omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (*geometric mean titre* - GMT) nakon i prije cijepljenja.

Nakon dvije primijenjene doze u razmacima od 21 dan ili 6 mjeseci, 96,0% ispitanika imalo je četverostruki porast titra neutralizirajućih protutijela u serumu, a 98-100% imalo je titar najmanje 1:80.

U ispitanika D-Pan-H5N1-002 praćena je postojanost imunološkog odgovora. Zabilježeni su sljedeće stope seroprotekcije u razdobljima 6, 12, 24 i 36 mjeseci nakon prve doze:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004			
	6 mjeseci nakon 1. doze N=256	12 mjeseci nakon 1. doze N=559	24 mjeseci nakon 1. doze N=411	36 mjeseci nakon 1. doze N=387
stopa seroprotekcije ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$

U kliničkom ispitivanju (Q-Pan-H5N1-001) u kojem su primjenjivane dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina iz soja A/Indonesia/05/2005 i to na 0. i 21. dan u 140 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, odgovori anti-HA protutijela bili su sljedeći:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Indonesia/05/2005		
	21. dan N=140	42. dan N=140	180. dan N=138
Stopa seroprotekcije ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Stopa serokonverzije ²	45,7%	96,4%	48,6%
Čimbenik serokonverzije ³	4,7	95,3	5,2

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$

²stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra;

³čimbenik serokonverzije: omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (GMT) nakon i prije cijepljenja.

Četverostruki porast titra neutralizirajućih protutijela u serumu zamijećen je 21 dan nakon prve doze u 79,2% ispitanika, 21 dan nakon druge doze u 95,8% ispitanika i šest mjeseci nakon druge doze u 87,5% ispitanika.

U drugom ispitivanju, 49 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina primilo je dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina iz soja A/Indonesia/05/2005 i to 0. te 21. dana. Stopa serokonverzije anti-HA protutijela je 42. dana bio 98%, svi ispitanici bili su zaštićeni, a čimbenik serokonverzije bio je 88,6. Uz to, svi ispitanici imali su titre neutralizirajućih protutijela od najmanje 1:80.

Imunološki odgovori križne reaktivnosti polučeni AS03-adjuvantiziranim cjepivom koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Anti-HA odgovori protiv sojeva A/Indonesia/5/2005 nakon primjene AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

anti-HA protutijelo	A/Indonesia/5/2005		
	režim 0, 21 dan (D-Pan-H5N1-002)	režim 0, 6 mjeseci (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dan nakon 2. doze N = 924	7 dana nakon 2. doze N = 47	21 dan nakon 2. doze N = 48
Stopa seroprotekcije ^{*1}	50,2%	74,5%	83,3%
Stopa serokonverzije ²	50,2%	74,5%	83,3%
Čimbenik serokonverzije ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA $\square$ 1:40

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq$ 1:40;

²stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od $\square$ 1:40, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli četverostruko povećanje titra;

³čimbenik serokonverzije: omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (GMT) nakon i prije cijepljenja.

Neovisno o primijenjenom režimu, nakon dvije doze u > 90% ispitanika postignuto je četverostruko povećanje neutralizirajućih protutijela protiv A/Indonesia/5/2005 u serumu. Nakon dvije doze koje su primijenjene u razmaku od 6 mjeseci, svi ispitanici imali su titar od najmanje 1:80.

U ispitanika iz ispitivanja D-Pan-H5N1-002 praćena je postojanost anti-HA protutijela protiv soja A/Indonesia/5/2005. Stope seroprotekcije nakon 6, 12, 24 odnosno 36 mjeseci bile su 2,2%, 4,7%, 2,4% odnosno 7,8%.

U drugom ispitivanju (D-Pan-H5N1-007) na 50 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, stope seroprotekcije anti-HA protutijelima 21 dan nakon druge doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina iz soja A/Vietnam/1194/2004, bile su 20% protiv soja A/Indonesia/5/2005, 35% protiv A/Anhui/01/2005 te 60% protiv A/Turkey/Turkey/1/2005.

Imunološki odgovori križne reaktivnosti polučeni AS03-adjuvantiziranim cjepivom koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina iz soja A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Nakon primjene dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva i 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/05/2005 i to na 0. te 21. dan u 140 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, odgovori anti-HA protutijela protiv sojeva A/Vietnam/1194/2004 bili su sljedeći:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004	
	21. dan N=140	42. dan N=140
Stopa seroprotekcije ¹	15%	59,3%
Stopa serokonverzije ²	12,1%	56,4%
Čimbenik serokonverzije ³	1,7	6,1

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq$ 1:40

²stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su postigli zaštitni titar od $\geq$ 1:40, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra;

³čimbenik serokonverzije: omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (GMT) nakon i prije cijepljenja.

Na 180. dan stopa seroprotekcije bila je 13%.

Četverostruki porast titra neutralizirajućih protutijela protiv sojeva A/Vietnam u serumu zabilježen je 21 dan nakon prve doze u 49% ispitanika, 21 dan nakon druge doze u 67,3% ispitanika i šest mjeseci nakon druge doze u 44,9% ispitanika.

Alternativni rasporedi

Produljeni interval doziranja ocijenjen je u ispitivanju D-H5N1-012, u kojem je skupina ispitanika u dobi od 18-60 godina primila dvije doze cjepiva Adjuvanrix u razmaku od 6 mjeseci ili 12 mjeseci. Dvadeset i jedan dan nakon druge doze, stopa seroprotekcije prema soju A/Vietnam/1194/2004 u ispitanika koji su primili cjepivo u razmaku od 6 mjeseci iznosila je 89,6%, a stopa odgovora na cjepivo 95,7%. Dvadeset i jedan dan nakon druge doze, stopa seroprotekcije u ispitanika koji su primili cjepivo u razmaku od 12 mjeseci iznosila je 92,0%, a stopa odgovora na cjepivo 100%.

U tom su ispitivanju primijećeni i imunološki odgovori križne reaktivnosti na soj A/Indonesia/5/2005. Dvadeset i jedan dan nakon druge doze, stopa seroprotekcije u ispitanika koji su primili cjepivo u razmaku od 6 mjeseci iznosila je 83,3%, a stopa odgovora na cjepivo 100%. Dvadeset i jedan dan nakon druge doze, stopa seroprotekcije u ispitanika koji su primili cjepivo u razmaku od 12 mjeseci iznosila je 84,0%, a stopa odgovora na cjepivo 100%.

Jedna doza AS03-adjuvantiranog cjepiva i 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/05/2005, primijenjena nakon jedne ili dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004

U kliničkom ispitivanju (D-Pan-H5N1-012), ispitanici u dobi od 18 do 60 godina primili su dozu AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog ili iz soja A/Vietnam/1194/2004 ili Indonesia/5/2005 i to šest mjeseci nakon što su primili jednu ili dvije inicijalne doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 i to samo na 0. dan ili na 0. i 21. dan. Odgovori anti-HA protutijela navode se u nastavku:

anti-HA protutijelo	protiv A/Vietnam 21 dan nakon docjepljivanja s A/Vietnam N=46		protiv A/Indonesia 21 dan nakon docjepljivanja s A/Indonesia N=49	
	Nakon jedne inicijalne doze	Nakon dvije inicijalne doze	Nakon jedne inicijalne doze	Nakon dvije inicijalne doze
Stopa seroprotekcije ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Stopa serokonverzije docjepljivanja ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Čimbenik docjepljivanja ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$;

²stopa serokonverzije docjepljivanja: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije docjepljivanja pa su nakon docjepljivanja postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije docjepljivanja pa imaju četverostruko povećanje titra;

³Čimbenik docjepljivanja: omjer između geometrijske srednje vrijednosti titra (GMT) nakon docjepljivanja i one prije docjepljivanja.

Neovisno o tome da li su prije 6 mjeseci primili jedno ili dva inicijalna cjepiva, stopa seroprotekcije prema A/Indonesia bila je $>80\%$ nakon doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004, a seroprotekcija prema A/Vietnam bila je $>90\%$ nakon doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/05/2005. Svi ispitanici postigli su titar neutralizirajućih protutijela od najmanje 1:80 prema svakom od dva soja, neovisno o tipu hemaglutinina u cjepivu ili o broju prethodnih doza.

U drugom kliničkom ispitivanju (D-Pan-H5N1-015), 39 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina primili su dozu AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja

A/Indonesia/5/2005 četrnaest mjeseci nakon što su primili dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 i to na 0. i 21. dan. Stopa seroprotekcije prema A/Indonesia 21 dan nakon docjepljivanja bila je 92%, a 180. dana 69,2%.

U drugom kliničkom ispitivanju (D-Pan-H5N1-038), 387 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina primili su jednu dozu AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/5/2005 36 mjeseci nakon što su primili dvije doze A/Vietnam/1194/2004. Stopa seroprotekcije, stopa serokonverzije docjepljivanja i čimbenik docjepljivanja protiv A/Indonesia/5/2005, 21 dan nakon docjepljivanja bili su redom 100%, 99,7% i 123,8.

Starije osobe (> 60 godina)

U drugom kliničkom ispitivanju (D-Pan-H5N1-010), 297 ispitanika u dobi od > 60 godina (razvrstanih u raspone od 61 do 70, 71 do 80 i > 80 godina) primilo je ili jednostruku ili dvostruku dozu AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) na 0. i 21. dan. Odgovori anti-HA protutijela 42. dana navode se u nastavku:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004 (42. dan)					
	61 do 70 godina		71 do 80 godina		> 80 godina	
	Jednostruka doza N=91	Dvostruka doza N=92	Jednostruka doza N=48	Dvostruka doza N=43	Jednostruka doza N=13	Dvostruka doza N=10
Stopa seroprotekcije ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Stopa serokonverzije ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Čimbenik serokonverzije ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$;

²stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra;

³čimbenik serokonverzije: omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (GMT) nakon i prije cijepljenja.

Iako je 42. dana nakon dvije primjene jednostruke doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) postignut adekvatan imunološki odgovor, nakon dvije primjene dvostruke doze cjepiva opaženi je odgovor bio veći.

Vrlo ograničeni podaci u seronegativnih ispitanika u dobi od > 80 godina (N=5) pokazali su da nijedan ispitanik nije postigao stopu seroprotekcije nakon dvije primjene jednostruke doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Međutim, nakon dvije primjene dvostruke doze cjepiva stopa seroprotekcije 42. dana iznosila je 75%.

U ispitanika iz ispitivanja D-Pan-H5N1-010 praćena je postojanost imunološkog odgovora. Zabilježene su sljedeće stope seroprotekcije 6, 12 i 24 mjeseca nakon cijepljenja:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004					
	6 mjeseci nakon cijepljenja		12 mjeseci nakon cijepljenja		24 mjeseca nakon cijepljenja	
	Jednostruka doza (N=140)	Dvostruka doza (N=131)	Jednostruka doza (N=86)	Dvostruka doza (N=81)	Jednostruka doza (N=86)	Dvostruka doza (N=81)
Stopa seroprotekcije ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$

Nadalje, 44,8% ispitanika koji su primili jednostruku dozu i 56,1% onih koji su primili dvostruku dozu imalo je četverostruki porast titra neutralizirajućih protutijela u serumu od 0. do 42. dana, a na 42. dan je 96,6% odnosno 100% ispitanika imalo titar od najmanje 1:80.

Titri neutralizirajućih protutijela 12 i 24 mjeseca nakon cijepljenja bili su sljedeći:

Neutralizirajuća protutijela u serumu	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004			
	12 mjeseci nakon cijepljenja		24 mjeseca nakon cijepljenja	
	Jednostruka doza N=51	Dvostruka doza N=54	Jednostruka doza N=49	Dvostruka doza N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Stopa serokonverzije ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
≥ 1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ geometrijska srednja vrijednost titra

² četverostruko povećanje titra neutralizirajućih protutijela u serumu

³ % ispitanika koji su dosegli titar neutralizirajućih protutijela u serumu od najmanje 1:80

U 297 ispitanika u dobi od > 60 godina stope seroprotekcije i serokonverzije anti-HA protutijela protiv soja A/Indonesia/5/2005 42. dana nakon primljene dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 mikrograma hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 iznosile su 23%, a čimbenik serokonverzije bio je 2,7. Titre neutralizirajućih protutijela od najmanje 1:40 odnosno najmanje 1:80 postiglo je 87% odnosno 67% od 87 ispitanika.

U ispitanika iz ispitivanja D-Pan-H5N1-010 koji su primili jednu dozu cjepiva praćena je postojanost anti-HA protutijela protiv soja A/Indonesia/5/2005. Stopa seroprotekcije u 12. mjesecu iznosila je 16,3%, a u 24. mjesecu 4,7%. Stopa serokonverzije za neutralizirajuća protutijela protiv soja A/Indonesia/5/2005 u 12. mjesecu iznosila je 15,7%, a u 24. mjesecu 12,2%. Postotak osoba koje su dosegle titar neutralizirajućih protutijela >1/80 u 12. mjesecu iznosio je 54,9%, a u 24. mjesecu 44,9%.

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 6 mjeseci do < 18 godina)

Djeca u dobi od 6 mjeseci do < 36 mjeseci

U jednom kliničkom ispitivanju (Q-Pan-H5N1-023), 37 djece u dobi od 6 do < 36 mjeseci primilo je dvije doze od 0,125 ml cjepiva koje sadrži soj A/Indonesia/2005 (H5N1), i to na 0. i 21. dan.

Stope serokonverzije za anti-HA protutijela protiv homolognog soja (A/Indonesia/05/2005) u ovoj dobnoj skupini 42. dana (21 dan nakon primjene druge doze) navode se u nastavku:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 dan nakon 2. doze (42. dan) N ¹ =33
Stopa serokonverzije ²	100%
Čimbenik serokonverzije ³	168,2

¹kohorta za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja (engl. *according-to-protocol*, ATP);

²stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od ≥ 1:40, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra;

³čimbenik serokonverzije: omjer recipročnog titra inhibicije hemaglutinacije (HI) nakon i prije cijepljenja (0. dana).

Među djecom u dobi od 6 do < 36 mjeseci koja su primila jednu dozu cjepiva od 0,125 ml (Q-Pan-H5N1-023), stopa odgovora iznosila je 100% (N=31) za soj A/Indonesia/05/2005, 96,9% (N=32) za

heterologni soj A/Vietnam/1194/2004 te 96,9% (N=32) za heterologni soj A/duck/Bangladesh/19097/2013.

U ispitanika uključenih u ispitivanje Q-Pan-H5N1-023 praćena je postojanost imunološkog odgovora u vidu anti-HA protutijela protiv homolognog soja A/Indonesia/05/2005 i heterolognih sojeva A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 i A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 nakon 12 mjeseci. Stope serokonverzije 12 mjeseci nakon druge doze u djece u dobi od 6 do < 36 mjeseci navode se u nastavku:

anti-HA protutijelo	0,125 ml			
	Imunološki odgovor na A/Indonesia/05/2005	Imunološki odgovor na A/duck/Bangladesh/19097/2013	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004	Imunološki odgovor na A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 mjeseci nakon 2. doze N ¹ =33	12 mjeseci nakon 2. doze N ¹ = 29	12 mjeseci nakon 2. doze N ¹ = 29	12 mjeseci nakon 2. doze N ¹ = 29
Stopa serokonverzije ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹ATP kohorta za analizu imunogenosti 385. dana (postojanost);

²stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra.

U ispitivanju Q-PAN-H5N1-023 je nakon primarnog cijepljenja dvjema dozama od 0,125 ml cjepiva koje sadrži soj A/Indonesia/2005 (H5N1) primijenjena jedna docjepna doza istog Q-H5N1 cjepiva u 12. mjesecu. Imunološki odgovor u vidu anti-HA protutijela protiv soja A/Indonesia/05/2005 ocijenjen je 7 dana nakon primjene docjepne doze. Stope serokonverzije navode se u nastavku:

anti-HA protutijelo	0,125 ml			
	Imunološki odgovor na A/Indonesia/05/2005	Imunološki odgovor na A/duck/Bangladesh/19097/2013	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004	Imunološki odgovor na A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 dana nakon docjepne doze N ¹ =33	7 dana nakon docjepne doze N ¹ = 29	7 dana nakon docjepne doze N ¹ = 29	7 dana nakon docjepne doze N ¹ = 29
Stopa serokonverzije ²	100%	100%	100%	51,7%

¹ATP kohorta za analizu imunogenosti 392. dana nakon docjepne doze;

²stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra.

Djeca u dobi od 36 mjeseci do < 18 godina

U jednom kliničkom ispitivanju (D-Pan-H5N1-032), 312 djece u dobi od 3 do < 18 godina primilo je dvije doze od 0,25 ml cjepiva koje sadrži soj A/Indonesia/2005 (H5N1), i to na 0. i 21. dan. U nastavku su prikazani rezultati za skupinu u kojoj su ispitanici primili 2 doze H5N1 cjepiva koje sadrži soj Indonesia (0. i 21. dana) te 1 docjepnu dozu (182. dana) H5N1 cjepiva koje sadrži soj Turkey (1,9 mikrograma HA + AS03_B) i 1 dozu cjepiva Havrix (364. dana). Imunološki odgovori u vidu stope serokonverzije protiv homolognog soja 21 dan nakon druge doze (42. dana) navode se u nastavku:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Indonesia/05/2005		Imunološki odgovor na A/Turkey/01/2005	
	21 dan nakon 2. doze N ¹ =155		21 dan nakon 2. doze N ¹ =155	
	3 do < 10 god. N ² =79	10 do < 18 god. N ² =76	3 do < 10 god. N ² =79	10 do < 18 god. N ² =76
Stopa serokonverzije ³	100%	98,7%	100%	97,4%
Čimbenik serokonverzije ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹ATP kohorta za analizu imunogenosti 42. dana;

²ATP kohorta za analizu imunogenosti u specifičnoj dobnoj skupini 42. dana;

³stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra;

⁴čimbenik serokonverzije: omjer recipročnog titra inhibicije hemaglutinacije (HI) nakon i prije cijepljenja (0. dana).

U ispitanika iz ispitivanja D-Pan-H5N1-032 praćena je postojanost imunološkog odgovora protiv homolognog soja A/Indonesia/05/2005 i heterolognog soja A/Turkey/01/2005 nakon 6 mjeseci. Stope serokonverzije 182. dana u djece u dobi od 3 do < 18 godina navode se u nastavku:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Indonesia/05/2005		Imunološki odgovor na A/Turkey/01/2005	
	Raspored cijepljenja: 0. i 21. dan		Raspored cijepljenja: 0. i 21. dan	
	182. dan N ¹ =155		182. dan N ¹ =155	
	3 do < 10 god. N ² =79	10 do < 18 god. N ² =76	3 do < 10 god. N ² =79	10 do < 18 god. N ² =76
Stopa serokonverzije ³	83,5%	73,7%	55,7%	40,8%
Čimbenik serokonverzije ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹ATP kohorta za analizu imunogenosti 42. dana;

²ATP kohorta za analizu imunogenosti u specifičnoj dobnoj skupini 42. dana;

³stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra;

⁴čimbenik serokonverzije: omjer recipročnog titra inhibicije hemaglutinacije (HI) nakon i prije cijepljenja (0. dana).

U ispitivanju D-PAN-H5N1-032 je nakon primarnog cijepljenja dvjema dozama od 0,25 ml cjepiva koje sadrži soj A/Indonesia/2005 (H5N1) djeci u dobi od 3 do < 18 godina u 6. mjesecu primijenjena jedna docjepna doza D-H5N1 cjepiva koje sadrži soj A/Turkey/2005/HA. Imunogenost u vidu protutijela protiv soja A/Indonesia/05/2005 nakon docjepljivanja ocijenjena je nakon 10 dana (192. dana), a postojanost protutijela 6 mjeseci (364. dana) nakon primjene docjepne doze. Stope serokonverzije i čimbenici serokonverzije navode se u nastavku:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Indonesia/05/2005 ¹	
	192. dan N ¹ =127	
	3 do < 10 god. N ² =68	10 do < 18 god. N ² =59
Stopa serokonverzije ⁵	100%	100%
Čimbenik serokonverzije ⁶	142,6	94,4
	364. dan N ³ =151	
	3 do < 10 god. N ⁴ =79	10 do < 18 god. N ⁴ =72
Stopa serokonverzije ⁵	100%	100%
Čimbenik serokonverzije ⁶	42,4	30,4

¹ATP kohorta za analizu imunogenosti u 6. mjesecu;

²ATP kohorta za analizu imunogenosti u specifičnoj dobnoj skupini u 6. mjesecu;

³ATP kohorta za analizu imunogenosti u 12. mjesecu;

⁴ATP kohorta za analizu imunogenosti u specifičnoj dobnoj skupini u 12. mjesecu;

⁵stopa serokonverzije: udio ispitanika koji su bili seronegativni prije cijepljenja pa su nakon cijepljenja postigli zaštitni titar od $\geq 1:40$, ili koji su bili seropozitivni prije cijepljenja pa su postigli četverostruko povećanje titra;

⁶čimbenik serokonverzije: omjer recipročnog titra inhibicije hemaglutinacije (HI) nakon i prije cijepljenja (0. dana).

Slični rezultati za imunogenost nakon primarnog cijepljenja dobiveni su u kliničkom ispitivanju (D-PAN-H5N1-009) provedenom u 102 djece u dobi od 3 do 5 godina i 6 do 9 godina koja su primila 2 doze od 0,25 ml cjepiva Adjupanrix koje sadrži soj A/Vietnam/1194/2004. Osim toga, u tom se ispitivanju ocjenjivala postojanost imunološkog odgovora protiv homolognog soja A/Vietnam/1194/2004 do 24. mjeseca nakon druge doze. Stopa serokonverzije u 24. mjesecu iznosila je 38,3% u djece u dobi od 3 do 5 godina te 22,9% u djece u dobi od 6 do 9 godina. Opaženi su i odgovori križne reaktivnosti u vidu protutijela na heterologni soj A/Indonesia/5/2005, koji su se unatoč opadanju održali tijekom do 24 mjeseca nakon druge doze.

Podaci iz nekliničkih ispitivanja

U nekliničkom ispitivanju procjenjivala se sposobnost induciranja zaštite protiv homolognih i heterolognih sojeva u cjepivu pomoću modela na tvorovima.

U svakom pokusu, četiri skupine po šest tvorova imunizirano je AS03-adjuvantiranim cjepivom koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14) intramuskularnim putem. Doze od 15; 5; 1,7 ili 0,6 mikrograma hemaglutinina ispitivane su u pokusu homolognog opterećenja, a doze od 15; 7,5; 3,8 ili 1,75 mikrograma hemaglutinina u pokusu heterolognog opterećenja. Kontrolnu skupinu sačinjavali su tvorovi imunizirani samo s adjuvansom, cjepivom bez adjuvansa (15 mikrograma HA) ili s fiziološkom otopinom s fosfatnim puferom. Tvorovi su cijepljeni na 0. i 21. dan, a 49. dana intratrahealnim putem opterećeni su letalnom dozom H5N1/A/Vietnam/1194/04 ili heterolognog H5N1/A/Indonesia/5/05. Od životinja koje su primile cjepivo s adjuvansom, njih 87% bilo je zaštićeno od letalnog homolognog, a njih 96% od letalnog heterolognog opterećenja. U usporedbi s kontrolnom skupinom širenje virusa u gornje dišne puteve također je bilo smanjeno, ukazujući na smanjen rizik od prijenosa virusa. U kontrolnoj skupini bez adjuvansa, kao i u kontrolnoj skupini s adjuvansom, tri do četiri dana nakon opterećenja sve su životinje umrle ili morale biti eutanazirane jer su bile na umoru.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“.

To znači da zbog znanstvenih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati nove informacije o lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne i toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, plodnosti ženki, embrio-fetalne i postnatalne toksičnosti (do kraja razdoblja laktacije).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bočica sa suspenzijom:

polisorbat 80

oktoksinol 10

tiomersal

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)

kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)

kalijev klorid (KCl)

magnezijev klorid heksahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)

voda za injekcije

Bočica s emulzijom:

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)

kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)

kalijev klorid (KCl)

voda za injekcije

Za adjuvanse vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

Nakon miješanja, cjepivo treba upotrijebiti unutar 24 sata. Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 24 sata pri 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon miješanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži:

- jedno pakiranje s 10 bočica (staklo tip I) od 2,5 ml suspenzije s čepom (butil guma).

- jedno pakiranje s 10 bočica (staklo tip I) od 2,5 ml emulzije s čepom (butil guma).

Volumen dobiven miješanjem 1 bočice suspenzije (2,5 ml) i 1 bočice emulzije (2,5 ml) odgovara količini za 10 doza cjepiva (5 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Adjupanrix sadrži dva spremnika:

Za suspenziju: višedozna bočica koja sadrži antigen,

Za emulziju: višedozna bočica koja sadrži adjuvans.

Prije primjene navedene dvije komponente trebaju se pomiješati.

Upute za miješanje i primjenu cjepiva:

1. Prije miješanja dvije komponente, emulziju (adjuvans) i suspenziju (antigen) treba zagrijati na sobnu temperaturu (najkraće 15 minuta); svaku bočicu treba protresti i vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od navedenog (uključujući i komadiće gume od čepa), nemojte pripremati (miješati) cjepivo.
2. Cjepivo se priprema tako da se pomoću štrcaljke od 5 ml izvuče cijeli sadržaj bočice s adjuvansom i doda u bočicu s antigenom. Preporučuje se rabiti štrcaljka s iglom 23G. Međutim, ako ta veličina igle nije na raspolaganju, može se upotrijebiti igla promjera 21G. Bočica koja sadrži adjuvans treba se držati u okomitom položaju gornjom stranom okrenuta prema dolje, kako bi se olakšalo izvlačenje cijelog sadržaja.
3. Nakon dodavanja adjuvansa u antigen, mješavinu treba dobro protresti. Pripremljeno cjepivo je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena emulzija. U slučaju da primijetite nekakvo odstupanje, nemojte primijeniti cjepivo.
4. Volumen cjepiva Adjupanrix u bočici nakon miješanja sadrži najmanje 5 ml. Cjepivo se treba davati sukladno preporučenom doziranju (vidjeti dio 4.2).
5. Prije svake primjene, bočicu treba protresti i vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od navedenog (uključujući i komadiće gume od čepa), nemojte primijeniti cjepivo.
6. Svaka doza cjepiva od 0,5 ml ili 0,25 ml ili 0,125 ml povuče se u štrcaljku za injekciju s odgovarajućim graduacijskim oznakama te se primjenjuje intramuskularno. Ne preporučuje se koristiti štrcaljku s iglom čiji je promjer veći od 23G.
7. Nakon miješanja, cjepivo upotrijebite unutar 24 sata. Pripremljeno cjepivo može se čuvati ili u hladnjaku (2°C - 8°C) ili na sobnoj temperaturi koja ne prelazi 25°C. Ako se pripremljeno cjepivo čuva u hladnjaku, prije svake primjene treba pričekati da se zagrije na sobnu temperaturu (najmanje 15 minuta).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Biologicals SA
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgija

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

EU/1/09/578/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. listopada 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON
DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM
OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

GlaxoSmithKline Biologicals
Podružnica SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
D-01069 Dresden
Njemačka

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

GlaxoSmithKline Biologicals SA
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

Adjupanrix se može staviti na tržište samo u slučaju kada postoji službena objava od strane SZO/EU o pandemiji influence, uz uvjet da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet za cjepivo Adjupanrix vodi računa o službeno objavljenom pandemijskom soju.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Izvan razdoblja pandemije zadržava se normalna periodičnost i format PSUR-a, s posebnim osvrtom na štetne događaje od posebnog interesa (AESI) i moguće štetne događaje povezane s adjuvansima. Ovo bi trebalo uključivati podatke iz ispitivanja koja su u tijeku, ili ako je primjenjivo iz stvarnih iskustava, sojeva cjepiva spremnog protiv pandemijske influence i sigurnosnih podataka koji su vezani za sustav adjuvansa.

Kako bi se učinkovito pratio sigurnosni profil cjepiva Adjupanrix tijekom službeno proglašene pandemije influenze H5N1, GSK Biologicals će pripremati pojednostavljene mjesečne PSUR-eve praćene sažetim izvješćem o distribuciji cjepiva, kako je opisano u preporukama CHMP-a za farmakovigilancijske planove za cjepiva protiv pandemijske influence (EMA/359381/2009). Način pripreme i podnošenja sigurnosnih izvješća opisan je u nastavku.

Ciljevi pojednostavljenog PSUR-a

Kako navodi CHMP, ciljevi su pojednostavljenog PSUR-a, između ostalog:

- Obavijestiti regulatorna tijela o prijavama nuspojava koje su zaprimljene unutar zadanog vremenskog razdoblja i koje bi mogle imati najveće implikacije na omjer rizika i koristi u uvjetima pandemije.
- Skrenuti pozornost na bilo kakve preliminarne sigurnosne probleme i prioritzirati ih za daljnju ocjenu u primjerenom roku.

Učestalost podnošenja

- Vrijeme se počinje računati od prvog ponedjeljka nakon isporuke prve serije cjepiva.
- Prvi datum zaključavanja baze podataka je 28 dana kasnije.
- Izvješće se predaje najkasnije 43. dana (15 dana nakon datuma zaključavanja baze podataka), kako je dogovoreno s Europskom agencijom za lijekove (EMA) tijekom pandemije influence H1N1, jer 14. dan nakon datuma zaključavanja baze podataka uvijek pada u nedjelju.
- Tijekom prvih 6 mjeseci pandemije izvješća se predaju mjesečno.
- GSK Biologicals i izjavitelj/suizjavitelj razmotrit će periodičnost svakih 6 mjeseci.

Format pojednostavljenog PSUR-a

Izvješće će uključivati sljedeće tablice objedinjenih podataka (u formatu navedenom u preporukama CHMP-a (EMA/359381/2009) i to navedenim redoslijedom:

1. Pregled svih spontanijh prijava po državi, razvrstanih prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno) te ozbiljnosti, za razdoblje koje izvješće pokriva te kumulativno.
2. Pregled svih spontano prijavljenih štetnih događaja prema klasifikaciji organskih sustava (engl. *system organ class*, SOC), nazivima visoke razine (engl. *high level term*, HLT) i preporučenim nazivima (engl. *preferred term*, PT), razvrstanih prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno) i uključujući broj fatalnih izvješća za razdoblje koje izvješće pokriva te za kumulativni period.
3. Štetni događaji od posebnog značaja razvrstani prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno). Ti se događaji definiraju na sljedeći način:

- Neuritis:	PT „Neuritis“
- Konvulzije:	uski standardizirani MedDRA upit (engl. <i>standardised MedDRA query</i> , SMQ) „Konvulzije“
- Anafilaksija:	uski SMQ „Anafilaktička reakcija“ i uski SMQ „Angioedem“
- Encefalitis:	uski SMQ „Neinfektivni encefalitis“
- Vaskulitis:	uski SMQ „Vaskulitis“
- Guillain-Barréov sindrom:	uski SMQ „Guillain Barréov sindrom“ (PT „Kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija“ i PT „Demijelinizirajuća polineuropatija“ bit će navedeni u kategoriji „Demijelinizacija“)
- Demijelinizacija:	uski SMQ „Demijelinizacija“ (budući da je GBS također uključen u ovaj SMQ, za ove dvije kategorije postojat će preklapanja u određenom broju slučajeva).
- Bellova paraliza:	PT „Bellova paraliza“
- Narkolepsija:	PT „Narkolepsija“; SMQ „Konvulzije“, SMQ „Generalizirani konvulzivni napadaji nakon cijepljenja“, SMQ „Imunološki posredovani/autoimuni poremećaji“
- Autoimuni hepatitis:	PT „Autoimuni hepatitis“, SMQ „Imunološki posredovani autoimuni poremećaji“
- Povišene koncentracije jetrenih enzima:	PT „Povišene vrijednosti jetrenih enzima“, SMQ „Pretrage, znakovi i simptomi povezani s jetrom“

- Potencijalne imunološki posredovane bolesti: GSKMQ (engl. GSK-customized MedDRA query) potencijalne imunološki posredovane bolesti
4. Ozbiljne navedene nuspojave (SOC, HLT, PT) razvrstane prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno), za razdoblje koje izvješće pokriva te kumulativno.
 5. Sve spontane nuspojave po dobnoj skupini, SOC, HLT i PT, razvrstane prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno), za razdoblje koje izvješće pokriva te kumulativno. Rabiće se sljedeće dobne skupine: < 2 godine, 2-8 godina, ≥ 9 godina, nepoznata dob.
 6. Sve spontane nuspojave (SOC, HLT, PT) u trudnica, razvrstane prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno), za razdoblje koje izvješće pokriva te kumulativno.

Pri prikupljanju podataka moraju se slijediti sljedeći principi:

- Tablica 1 u PSUR-u temeljit će se na broju prijava, dok će se sve ostale tablice temeljiti na broju reakcija (prikazanih na razini PT-a te razvrstanih prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i HLT-u).
- Sve će se tablice temeljiti na generičkim podacima koji nisu specifični za određeno cjepivo s obzirom na pretpostavku da u značajnom udjelu slučajeva neće biti naveden naziv cjepiva. Podaci specifični za cjepivo procjenjivat će se tijekom ocjene signala.
- „Kumulativno“ označava sve štetne događaje otkad se cjepivo koristi.
- Svi medicinski nepotvrđeni događaji bit će oni koji su uneseni u globalnu bazu kliničkih sigurnosnih podataka tvrtke GSK (poznatu pod nazivom ARGUS) do datuma zaključavanja baze. Događaji koji do tada nisu uneseni bit će prijavljeni u sljedećim PSUR-evima.
- „Ozbiljan“ se odnosi na ozbiljnost prema regulatornim kriterijima temeljenima na ishodima i ta će se definicija koristiti u svim tablicama.
- CIOMS I obrasci za slučajeve sa smrtnim ishodom i prijave GBS-a bit će priloženi u dodacima.

Mora se priložiti kratak sažetak u kojem će se navesti ukupan broj novih prijava štetnih događaja od prethodnog pojednostavljenog PSUR-a te istaknuti validirani signali i područja od interesa, odrediti prioritete za ocjenu signala (u slučaju većeg broja signala) i postaviti primjereni rokovi za podnošenje cjelovitog izvješća o ocjeni signala.

Signali utvrđeni u trudnica sažeto će se prikazati u tablici koja će uključivati sljedeće podatke: gestacijsku dob u trenutku cijepljenja, gestacijsku dob u trenutku nastupa štetnog događaja, štetni događaj i ishod.

Izvješće o distribuciji cjepiva

Kako bi se izvješće o sigurnosti moglo staviti u kontekst, ono će uključivati i sažeto izvješće o distribuciji cjepiva te pojedinosti o broju doza cjepiva distribuiranih u:

- i) državama članicama EU-a u izvještajnom razdoblju prema broju serije,
- ii) državama članicama EU-a kumulativno i
- iii) ostatku svijeta.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući je ovo odobrenje u iznimnim okolnostima, a temeljem članka 14(8) Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provoditi sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Za vrijeme pandemije, podnositelj će prikupiti podatke o kliničkoj sigurnosti i učinkovitosti pandemijskog cjepiva i te će informacije predati CHMP-u na ocjenu.	Ovisno o i nakon implementacije cjepiva kada dođe do prve pandemije.
Za vrijeme pandemije, podnositelj će provesti prospektivno kohortno ispitivanje kako je opisano u farmakovigilancijskom planu.	Ovisno o i nakon implementacije cjepiva kada dođe do prve pandemije.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
PAKIRANJE KOJE SADRŽI 1 PAKIRANJE S 10 BOČICA SUSPENZIJE I 1 PAKIRANJE S
10 BOČICA EMULZIJE**

1. NAZIV LIJEKA

Adjupanrix suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju.
Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon miješanja, 1 doza (0,5 ml) cjepiva sadrži:

Virus influence (inaktiviran, fragmentiran), sadrži antigene koji odgovaraju soju:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (NIBRG-14) 3,75 mikrograma*

AS03 adjuvans sadrži skvalen, DL- α -tokoferol i polisorbat 80

* hemaglutinin

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

polisorbat 80
oktoksinol 10
tiomersal
natrijev klorid (NaCl)
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)
natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)
kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)
kalijev klorid (KCl)
magnezijev klorid heksahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju

10 bočica: suspenzija (antigen)

10 bočica: emulzija (adjuvans)

Volumen dobiven nakon miješanja 1 bočice suspenzije (2,5 ml) i 1 bočice emulzije (2,5 ml) odgovara količini za **10 doza** cjepiva od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.
Protresti prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

Suspenziju i emulziju treba pomiješati prije primjene.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgija

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

EU/1/09/578/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
PAKIRANJE S 10 BOČICA SUSPENZIJE**

1. NAZIV LIJEKA

Suspenzija za emulziju za injekciju za Adjupanrix

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

fragmentirani virus influence, inaktivirani, sadrži antigene* ekvivalentne:

3,75 mikrograma hemaglutanina/doza

*Antigen: A/VietNam/1194/2004 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (NIBRG-14)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

polisorbat 80

oktoksinol 10

tiomersal

natrijev klorid

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat

kalijev dihidrogenfosfat

kalijev klorid

magnezijev klorid heksahidrat

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija antigena za injekciju

10 bočica: suspenzija

2,5 ml po bočici.

Nakon miješanja s emulzijom adjuvansa: **10 doza** od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.

Protresti prije primjene.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Suspenziju prije primjene treba miješati isključivo s emulzijom adjuvansa.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Belgija

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

EU/1/09/578/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
PAKIRANJE S 10 BOČICA EMULZIJE**

1. NAZIV LIJEKA

Emulzija za emulziju za injekciju za Adjupanrix

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Sadržaj: AS03 adjuvans sadrži skvalen (10,69 miligrama), DL- α -tokoferol (11,86 miligrama) i polisorbat 80 (4,86 miligrama)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
kalijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Emulzija adjuvansa za injekciju
10 bočica: emulzija
2,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.
Protresti prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Emulziju prije primjene treba miješati isključivo sa suspenzijom antigena.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Belgija

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

EU/1/09/578/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA SUSPENZIJE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Suspenzija antigena za
Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (NIBRG-14)
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pomiješati s emulzijom adjuvansa.

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon miješanja: primijeniti unutar 24 sata i ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Datum i vrijeme miješanja:

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2,5 ml
Nakon miješanja s emulzijom adjuvansa: 10 doza od 0,5 ml

6. DRUGO

Čuvati na temperaturi 2 °C – 8 °C, ne zamrzavati, zaštititi od svjetlosti.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA EMULZIJE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Emulzija adjuvansa za
Adjupanrix
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pomiješati u suspenziju antigena.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2,5 ml

6. DRUGO

Čuvati na temperaturi 2 °C-8 °C, ne zamrzavati, zaštititi od svjetlosti.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Adjupanrix suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju

Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano)

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 liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- 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 Adjupanrix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Adjupanrix
3. Kako se primjenjuje Adjupanrix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Adjupanrix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Adjupanrix i za što se koristi

Što je Adjupanrix i za što se koristi

Adjupanrix je cjepivo koje se primjenjuje za sprječavanje gripe (influence) u situaciji službeno proglašene pandemije.

Pandemijska gripa je tip influence koji se pojavljuje u intervalima koji mogu varirati od manje od 10 godina do više desetljeća. Brzo se širi svijetom. Znakovi pandemijske gripe slični su onima obične gripe, ali mogu biti ozbiljniji.

Kako Adjupanrix djeluje

Kada osoba primi cjepivo, prirodni tjelesni obrambeni sustav (imunološki sustav) stvoriti će svoju vlastitu zaštitu (protutijela) od bolesti. Ni jedan sastojak cjepiva ne može izazvati gripu.

Kao i sa svim cjepivima, Adjupanrix ne može u potpunosti pružiti zaštitu svim osobama koje su cijepljene.

2. Što morate znati prije nego što primite Adjupanrix

Ne smijete primiti Adjupanrix:

- ako ste prije imali iznenadnu životno ugrožavajuću alergijsku reakciju na bilo koji sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.) ili na bilo koju tvar koja može biti prisutna u tragovima, poput: jaja i pileći proteini, ovalbumin, formaldehid, gentamicinsulfat (antibiotik) ili natrijev deoksikolat.
 - Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip sa svrbežom, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika.
 - Međutim, u slučaju pandemije, možda ćete ipak primiti cjepivo. To će biti moguće samo ako je odgovarajuće liječenje za slučaj pojave alergijske reakcije odmah dostupno.

Nemojte primiti Adjupanrix ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas.

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite ovo cjepivo.

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Adjupanrix:

- ako ste imali bilo koju alergijsku reakciju, izuzev iznenadne životno ugrožavajuće alergijske reakcije, na bilo koji sastojak cjepiva Adjupanrix (naveden u dijelu 6.) ili na tiomersal, jaja i pileće proteine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinsulfat (antibiotik) ili natrijev deoksikolat.
- ako imate ozbiljnu infekciju s visokom temperaturom (iznad 38 °C). Ako se ovo odnosi na Vas, obično se tada cijepljenje odgađa dok se ne budete osjećali bolje. Lakše infekcije kao što je prehlada ne bi trebale biti problem, ali Vas liječnik treba savjetovati možete li se ipak cijepiti cjepivom Adjupanrix.
- ako imate problema s imunološkim sustavom, s obzirom da bi tada reakcija na cjepivo mogla biti slaba.
- ako ćete imati krvnu pretragu kojom se dokazuje infekcija određenim virusima. U prvih nekoliko tjedana nakon cijepljenja cjepivom Adjupanrix rezultati takvih pretraga mogu biti netočni. Recite liječniku koji zahtijeva navedene pretrage da ste nedavno primili Adjupanrix.
- ako imate problema s krvarenjem ili lako dobivate modrice.

Nakon bilo kojeg uboda iglom, ili čak i prije uboda, može doći do gubitka svijesti. Obavijestite stoga liječnika ili medicinsku sestru ako ste izgubili svijest prilikom primanja prošle injekcije.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), prije primitka cjepiva Adjupanrix razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom, jer cijepljenje možda neće biti preporučeno ili će morati biti odgođeno.

Djeca mlađa od 6 godina

Ako Vaše dijete primi cjepivo, morate imati na umu da nuspojave mogu biti izraženije nakon primjene druge doze, osobito temperatura iznad 38°C. Stoga se nakon svake doze preporučuje kontrola tjelesne temperature i provođenje mjera za njezino snižavanje (poput davanja paracetamola ili drugih lijekova za snižavanje vrućice).

Drugi lijekovi i Adjupanrix

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Osobito, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo kakvu terapiju (poput liječenja kortikosteroidima ili kemoterapije za karcinom) koja utječe na imunološki sustav. Još uvijek možete primiti Adjupanrix, ali Vaša reakcija na cjepivo može biti slaba.

Adjupanrix nije namijenjen za istodobnu primjenu s drugim cjepivom. Međutim, ako se istodobna primjena ne može izbjeći, drugo cjepivo će se primijeniti u drugu ruku. U takvim slučajevima, trebate znati da nuspojave mogu biti ozbiljnije.

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 primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Pojedine nuspojave navedene u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu imati utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prije nego počnete s tim aktivnostima, najbolje je vidjeti kako Adjupanrix djeluje na Vas.

Adjupanrix sadrži tiomersal

Adjupanrix sadrži tiomersal kao konzervans te postoji mogućnost da razvijete alergijsku reakciju na njega. Recite svom liječniku ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju poznatu alergiju.

Adjupanrix sadrži natrij i kalij

Adjupanrix sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) i manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija i kalija.

Adjupanrix sadrži polisorbitat 80

Ovaj lijek sadrži 5 miligrama polisorbitata 80 po dozi. Polisorbitati mogu izazvati alergijske reakcije. Recite svom liječniku ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koje poznate alergije.

3. Kako se primjenjuje Adjupanrix**Odrasli u dobi od 18 i više godina**

- Od 18 godina naviše: primiti ćete dvije doze cjepiva Adjupanrix (svaka od 0,5 ml). Drugu dozu treba primijeniti nakon razmaka od najmanje tri tjedna, a najviše dvanaest mjeseci nakon prve doze.
- Od 80 godina naviše: možda ćete primiti dvije dvostruke injekcije cjepiva Adjupanrix. Prve dvije injekcije trebate primiti odabranog datuma, a druge dvije bi trebali dobiti po mogućnosti 3 tjedana nakon toga.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do manje od 36 mjeseci

Vaše će dijete primiti dvije doze cjepiva Adjupanrix (svaka od 0,125 ml, što je jednako četvrtini doze za odrasle po injekciji). Druga doza će se po mogućnosti primijeniti najmanje tri tjedna nakon prve doze.

Djeca u dobi od 36 mjeseci do manje od 18 godina

Vaše će dijete primiti dvije doze cjepiva Adjupanrix (svaka od 0,25 ml, što je jednako polovici doze za odrasle po injekciji). Druga doza će se po mogućnosti primijeniti najmanje tri tjedna nakon prve doze.

Adjupanrix će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.

- Oni će Vam dati Adjupanrix injekcijom u mišić.
- To će uglavnom biti u mišić nadlaktice.
- Dvostruke injekcije će se davati u suprotne ruke.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog cjepiva može doći do sljedećih nuspojava:

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije koje mogu rezultirati opasno niskim krvnim tlakom. Ako se to ne liječi, može doći do šoka. Liječnici znaju za ovu mogućnost i imaju dostupne lijekove za brzu intervenciju u takvim slučajevima.

Druge nuspojave:

Nuspojave koje su se javile u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja
- osjećaj umora
- bol, crvenilo, oticanje ili stvaranje otvrdnuća na mjestu injekcije
- vrućica
- bolovi u mišićima, bol u zglobovima

Česte: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- toplina, svrbež ili stvaranje modrica na mjestu primjene
- pojačano znojenje, drhtanje, simptomi nalik gripi
- natečeni čvorovi u vratu, pazusima ili preponama

Manje česte: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- trnci ili utrnulost ruku ili nogu
- pospanost
- osjećaj vrtoglavice
- proljev, povraćanje, bol u trbuhu, mučnina
- svrbež, osip
- opće loše osjećanje
- nesanica

Nuspojave koje su se javile u djece u dobi od 6 do manje od 36 mjeseci

Vrlo česte: mogu se javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva

- simptomi u probavnom sustavu (poput proljeva i povraćanja)
- smanjen tek
- pospanost
- bol na mjestu injekcije
- vrućica
- razdražljivost/nemir

Česte: mogu se javiti kod manje od 1 na 10 doza cjepiva

- crvenilo i oticanje na mjestu injekcije

Manje česte: mogu se javiti kod manje od 1 na 100 doza cjepiva

- (tvrda) kvržica, krasta, stvaranje modrica i ekcem na mjestu injekcije
- oticanje lica
- osip, uključujući crvene mrlje na koži
- koprivnjača

Nuspojave koje su se javile u djece u dobi od 3 do manje od 6 godina

Vrlo česte: mogu se javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva

- smanjen tek
- pospanost
- bol na mjestu injekcije
- razdražljivost/nemir

Česte: mogu se javiti kod manje od 1 na 10 doza cjepiva

- simptomi u probavnom sustavu (poput mučnine, proljeva, povraćanja i boli u trbuhu)
- vrućica

- crvenilo i oticanje na mjestu injekcije

Manje česte: mogu se javiti kod manje od 1 na 100 doza cjepiva

- glavobolja
- osip
- bol u mišićima
- umor
- zimica
- stvaranje modrica i svrbež na mjestu injekcije

Nuspojave koje su se javile u djece u dobi od 6 do manje od 18 godina

Vrlo česte: mogu se javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva

- glavobolja
- bol u mišićima
- bol u zglobovima
- bol na mjestu injekcije
- umor

Česte: mogu se javiti kod manje od 1 na 10 doza cjepiva

- simptomi u probavnom sustavu (poput mučnine, proljeva, povraćanja i boli u trbuhu)
- prekomjerno znojenje
- vrućica
- crvenilo i oticanje na mjestu injekcije
- zimica

Manje česte: mogu se javiti kod manje od 1 na 100 doza cjepiva

- smanjen tek
- razdražljivost/nemir
- pospanost
- utrnulost
- omaglica
- nesvjestica
- tresenje
- osip
- vrijed na koži
- mišićno-koštana ukočenost
- svrbež na mjestu injekcije
- bol u pazusima

U djece u dobi od 3 do 9 godina opažene su i sljedeće nuspojave: stvaranje modrica, drhtanje i pojačano znojenje.

Niže navedene nuspojave su zabilježene s H1N1 cjepivima koja sadrže AS03. To se također može dogoditi s cjepivom Adjupanrix. Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojave bilo koje od niže navedenih nuspojava:

- alergijske reakcije koje mogu rezultirati opasno niskim krvnim tlakom. Ako se to ne liječi, može doći do šoka. Liječnici će znati da se to može dogoditi, te će imati spreman tretman za hitne slučajeve.
- napadaji
- generalizirane kožne reakcije uključujući urtikariju (koprivnjaču).

Niže navedene nuspojave su se pojavile nakon nekoliko dana ili tjedana nakon cijepljenja s cjepivima koja se primjenjuju rutinski svake godine za sprječavanje gripe. Te nuspojave mogu se pojaviti s

cjepivom Adjupanrix. Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojave bilo koje od niže navedenih nuspojava:

Vrlo rijetke: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- problemi mozga i živaca kao što je upala središnjeg živčanog sustava (encefalomijelitis), upale živaca (neuritis) ili vrsta paralize poznata kao „Guillain-Barréov sindrom“.
- upala krvnih žila (vaskulitis) koja može prouzročiti kožne osipe, bol u zglobovima i probleme s bubrezima.

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- jako probadanje ili pulsirajuća bol uzduž jednog ili više živaca
- nizak broj trombocita u krvi. To može uzrokovati krvarenje ili stvaranje modrica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To 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](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Adjupanrix

Ovo cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Prije miješanja cjepiva:

Suspenziju i emulziju se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Nakon miješanja cjepiva:

Nakon miješanja, cjepivo upotrijebite unutar 24 sata. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Adjupanrix sadrži

- **Djelatna tvar je:**
fragmentirani virus influence, inaktivirani, sadrži antigene* ekvivalentne soju:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (NIBRG-14) 3,75 mikrograma** po dozi od 0,5 ml

*umnoženi na jajima

**izraženo u mikrogramima hemaglutinina

Ovo cjepivo odgovara preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i odluci Europske unije za pandemiju.

- **Adjuvans:**
Cjepivo sadrži „adjuvans“ AS03. Ovaj adjuvans sadrži skvalen (10,69 miligrama), DL- α -

tokoferol (11,86 miligrama) i polisorbitat 80 (4,86 miligrama). Adjuvansi se koriste radi poboljšanja odgovora tijela na cjepivo.

- **Drugi sastojci:**

Drugi sastojci su: polisorbitat 80, oktaksinol 10, tiomersal, natrijev klorid (NaCl), natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4), kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4), kalijev klorid (KCl), magnezijev klorid heksahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$), voda za injekcije

Kako Adjupanrix izgleda i sadržaj pakiranja

Suspenzija je bezbojna, blago opalescentna tekućina.

Emulzija je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena tekućina.

Prije davanja cjepiva, dva dijela će se pomiješati. Pripremljeno cjepivo je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena emulzija.

Jedno pakiranje cjepiva Adjupanrix sadrži:

- jedno pakiranje s 10 bočica s 2,5 ml suspenzije (antigen)
- jedno pakiranje s 10 bočica s 2,5 ml emulzije (adjuvans)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgija

Za sve informacije o ovom cjepivu obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“.

To znači da zbog znanstvenih razloga nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Adjupanrix sadrži dva spremnika:

Za suspenziju: višedozna bočica koja sadrži antigen,
Za emulziju: višedozna bočica koja sadrži adjuvans.

Prije primjene, navedene dvije komponente trebaju se pomiješati.

Upute za miješanje i primjenu cjepiva:

1. Prije miješanja dvije komponente, emulziju (adjuvans) i suspenziju (antigen) treba zagrijati na sobnu temperaturu (najkraće 15 minuta); svaku bočicu treba protresti i vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od navedenog (uključujući i komadiće gume od čepa), nemojte pripremati (miješati) cjepivo.
2. Cjepivo se priprema tako da se pomoću štrcaljke od 5 ml izvuče cijeli sadržaj bočice s adjuvansom i doda u bočicu s antigenom. Preporučuje se rabiti štrcaljka s iglom 23G. Međutim, ako ta veličina igle nije na raspolaganju, može se upotrijebiti igla promjera 21G. Bočica koja sadrži adjuvans treba se držati u okomitom položaju gornjom stranom okrenuta prema dolje, kako bi se olakšalo izvlačenje cijelog sadržaja.
3. Nakon dodavanja adjuvansa u antigen, mješavinu treba dobro protresti. Pripremljeno cjepivo je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena emulzija. U slučaju da primijetite nekakvo odstupanje, nemojte primijeniti cjepivo.
4. Volumen cjepiva Adjupanrix u bočici nakon miješanja sadrži najmanje 5 ml. Cjepivo se treba primijeniti sukladno preporučenom doziranju (vidjeti dio 3. „Kako primjenjivati Adjupanrix“).
5. Prije svake primjene, bočicu treba protresti i vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od navedenog (uključujući i komadiće gume od čepa), nemojte primijeniti cjepivo.
6. Svaka doza cjepiva od 0,5 ml ili 0,25 ml ili 0,125 ml povuče se u štrcaljku za injekciju s odgovarajućim graduacijskim oznakama te se primjenjuje intramuskularno. Ne preporučuje se koristiti štrcaljku s iglom čiji je promjer veći od 23G.
7. Nakon miješanja, cjepivo upotrijebite unutar 24 sata. Pripremljeno cjepivo može se čuvati ili u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili na sobnoj temperaturi koja ne prelazi 25 °C. Ako se pripremljeno cjepivo čuva u hladnjaku, prije svake primjene treba pričekati da se zagrije na sobnu temperaturu (najmanje 15 minuta).

Cjepivo se ne smije primijeniti intravaskularno.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.