

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca, sprej za nos, suspenzija
Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (živo, atenuirano, za nos)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,2 ml) sadrži:

Presloženi virus influence* (živi, atenuirani) sljedećeg soja**:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) soj
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7,0 \pm 0,5}$ FFU***

* umnožen u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši.

** proizveden u VERO stanicama tehnologijom reverzne genetike. Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (GMO).

*** jedinice fluorescentnog žarišta

Ovo cjepivo odgovara preporuci SZO i odluci EU za pandemiju.

Cjepivo može sadržavati ostatke sljedećih tvari: proteina jajeta (npr. ovalbumina) i gentamicina. Maksimalna količina ovalbumina je manja od 0,024 mikrograma po dozi od 0,2 ml (0,12 mikrograma po ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, suspenzija

Suspenzija je bezbojna do blijedožuta, bistra do opalescentna, sa pH od približno 7,2. Može sadržavati sitne, bijele čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa influence u slučaju službeno proglašene pandemije u djece i adolescenata u dobi od 12 mjeseci do manje od 18 godina.

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca potrebno je primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca i adolescenti u dobi od 12 mjeseci do manje od 18 godina

0,2 ml (primjenjuje se kao 0,1 ml po nosnici).

Za svu djecu i adolescente se preporučuju dvije doze. Drugu dozu je potrebno primijeniti nakon razdoblja od najmanje 4 tjedna.

Djeca mlađa od 12 mjeseci

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca ne smije se primjenjivati u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci zbog sigurnosnih razloga vezanih za povećanu stopu hospitalizacija i piskanja pri disanju u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.8).

Način primjene

Imunizacija se mora provesti nazalnom primjenom.

Nemojte injicirati Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca.

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se primjenjuje kao podijeljena doza u obje nosnice. Odmah ili ubrzo nakon primjene prve polovice doze u jednu nosnicu, primijenite drugu polovicu doze u drugu nosnicu. Bolesnik može normalno disati tijekom primjene cjepiva – nema potrebe za aktivnim udisanjem ili ušmrkavanjem.

Za upute o primjeni, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza anafilaktičke (tj. po život opasne) reakcije na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (npr., želatinu), ili na gentamicin (moguća ostatna tvar u tragovima), jaja ili proteine jaja (npr. ovalbumin). Međutim, u slučaju pandemije može biti prikladno primijeniti cjepivo, ako se osigura da su u slučaju potrebe odgovarajući uvjeti za oživljavanje odmah zadovoljeni.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Potreban je oprez kada se ovo cjepivo primjenjuje u osoba s poznatom preosjetljivosti (drugačijim oblicima od anafilaktičke reakcije) na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili na ostatne tvari u tragovima (gentamicin, jaja ili proteini jaja, ovalbumin). Odgovarajuće liječenje i liječnički nadzor moraju uvijek biti lako dostupni u slučaju anafilaktičkog događaja ili događaja preosjetljivosti nakon primjene cjepiva.

Nema podataka o primjeni Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji primaju terapiju salicilatima. Zbog povezanosti Reyevog sindroma s primjenom salicilata i infekcijom virusom influence divljeg tipa, zdravstveni djelatnici moraju procijeniti potencijalne rizike i koristi primjene cjepiva u slučaju pandemije (vidjeti dio 4.5).

Imunološki odgovor u bolesnika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom može biti nedostatan.

Nema dostupnih podataka za osobe sa značajnom kliničkom imunodeficijencijom. U slučaju pandemije, zdravstveni djelatnici moraju procijeniti potencijalne koristi i rizike te alternative primjeni cjepiva u djece i adolescenata sa značajnom kliničkom imunodeficijencijom koja je posljedica bolesti ili imunosupresivnog liječenja poput: akutne i kronične leukemije; limfoma; simptomatske infekcije HIV-om; deficijencije stanične imunosti; i primjene visokih doza kortikosteroida.

Sigurnost sezonskog živog atenuiranog cjepiva protiv influence (LAIV, od engl. *live attenuated influenza vaccine*) nije odgovarajuće ispitana u djece s teškom astmom i aktivnim piskanjem pri disanju. Zdravstveni djelatnici trebaju procijeniti koristi i potencijalne rizike primjene Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca u ovih osoba.

U ispitivanju sezonskog trovalentnog živog atenuiranog cjepiva protiv influence (T/LAIV) u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca zamijećena je povišena incidencija klinički značajnog piskanja (vidjeti dio 4.8).

Osobe koje se cijepi treba upozoriti da je Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca živo atenuirano virusno cjepivo te da postoji mogućnost prijenosa na imunokompromitirane osobe. Cijepljene osobe trebale bi pokušati izbjegavati bliski kontakt s teško imunokompromitiranim osobama kad god je to moguće (npr. s osobama s presađenom koštanom srži koje trebaju izolaciju) tijekom 1 do 2 tjedna nakon cijepljenja. Izlučivanje cijepnog virusa H5N1 u odraslih bilo je izrazito ograničeno. U kliničkim ispitivanjima Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca, vršna prisutnost virusa cjepiva javila se 1 do 2 dana nakon cijepljenja. U okolnostima gdje je kontakt s teško imunokompromitiranim osobama neizbježan, potrebno je prosuditi mogući rizik od prijenosa virusa influence iz cjepiva u odnosu na rizik od zaraze i prijenosa divljeg tipa virusa influence.

Osobe koje se cijepi, a liječe se antivirusnim lijekovima za influencu ne smiju primiti Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca do 48 sati nakon prestanka primjene antivirusne terapije za influencu.

Ne postoje podaci o sigurnosti intranazalne primjene Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca u djece s nekorigiranim kraniofacijalnim malformacijama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cijepljenje Pandemijskim cjepivom protiv influence H5N1 AstraZeneca u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji primaju terapiju salicilatima treba se izbjegavati (vidjeti dio 4.4). Primjena salicilata u djece i adolescenata tijekom 4 tjedna nakon cijepljenja treba se izbjegavati, osim ako to nije medicinski indicirano, jer je nakon primjene salicilata tijekom infekcije divljim tipom virusa influence zabilježen Reyev sindrom.

Nije ispitana istodobna primjena Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca s inaktiviranim cjepivima ili sa sezonskim cjepivom Fluenz Tetra.

Podaci o istodobnoj primjeni sezonskog trovalentnog živog cjepiva protiv influence (T/LAIV) za intranazalnu primjenu i živih atenuiranih cjepiva (protiv ospica, zaušnjaka i rubele (MMR), vodenih kozica te cjepiva protiv poliovirusa za peroralnu primjenu) su dostupni, te ukazuju da istodobna primjena Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca i ovih živih cjepiva može biti prihvatljiva.

Budući da antivirusni lijekovi protiv influence mogu smanjiti djelotvornost Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca, ne preporučuje se primijeniti cjepivo prije nego što protekne 48 sati od prestanka antivirusne terapije protiv influence. Primjena antivirusnih lijekova protiv influence u razdoblju od dva tjedna nakon cijepljenja može utjecati na odgovor na cijepljenje.

Ako se antivirusni lijekovi protiv influence i Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca primijene istodobno, potrebu za ponovnim cijepljenjem i vrijeme primjene istog treba razmotriti na temelju kliničke procjene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca u trudnica.

Postoji ograničena količina podataka o primjeni T/LAIV cjepiva i sezonskog cjepiva Fluenz Tetra u trudnica. Nema dokaza o značajnim štetnim posljedicama po majku u 138 trudnica koje su, prema bazi podataka potraživanja od zdravstvenog osiguranja u SAD-u, primile sezonsko T/LAIV cjepivo.

U bazi sigurnosnih podataka tvrtke AstraZeneca u više od 300 prijava slučajeva primjene cjepiva u trudnica nisu zabilježeni neuobičajeni oblici komplikacija u trudnoći ili fetalnih ishoda. Slično podacima iz VAERS-a, u izvještajima za 113 trudnica koje su primile AstraZeneca 2009 monovalentno živo cjepivo (H1N1) za intranazalnu primjenu, nisu zabilježeni neuobičajeni oblici komplikacija u trudnoći ili fetalnih ishoda.

Ispitivanja razvojne toksičnosti na životinjama provedena s T/LAIV cjepivom i cjepivom Fluenz Tetra nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti. Podaci nakon stavljanja cjepiva u promet vezani uz povremenu nehotičnu primjenu sezonskih cjepiva u trudnoći su donekle ohrabrujući.

Zdravstveni djelatnici moraju procijeniti koristi i potencijalne rizike primjene Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca u trudnica.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca u majčino mlijeko. Stoga, s obzirom da se neki virusi izlučuju u majčino mlijeko, cjepivo se ne bi trebalo primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o mogućim učincima Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N AstraZeneca na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena sigurnosnog profila za Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca temelji se na ograničenom broju odraslih ispitanika.

U kliničkim ispitivanjima, sigurnosni profil Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca bio je usporediv sa sigurnosnim profilom sezonskih cjepiva T/LAIV i Fluenz Tetra (za više informacija vidjeti dio 5.1).

Klinička ispitivanja procijenila su incidenciju nuspojava u 59 odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina u kojih je primijenjena najmanje jedna doza Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca. Dodatni podaci dobiveni su od 289 odraslih osoba uključenih u ispitivanja potencijalnih cjepiva za dodatnih 7 podtipova influence i od 240 odraslih osoba i 259 djece uključenih u ispitivanja pandemijskog monovalentnog 2009 H1N1 cjepiva.

Najčešće nuspojave zamijećene u kliničkim ispitivanjima provedenima s Pandemijskim cjepivom protiv influence H5N1 AstraZeneca u zdravih ispitanika bile su glavobolja (25,4%) i infekcije gornjih dišnih puteva (10,2%).

Pedijatrijska populacija

Popis nuspojava

Iz kliničkih ispitivanja i praćenja T/LAIV cjepiva i cjepiva Fluenz Tetra nakon stavljanja u promet, u više od 110 000 djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina, prijavljene su sljedeće učestalosti nuspojava:

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 ($< 1/10\ 000$)

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući edem lica, urtikariju i vrlo rijetke anafilaktičke reakcije)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: smanjeni apetit

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo često: nazalna kongestija/rinoreja

Manje često: epistaksa

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mialgija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: opće loše osjećanje

Često: pireksija

Opis odabranih nuspojava

Djeca mlađa od 12 mjeseci

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca nije indicirano za primjenu u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci (vidjeti dio 4.2). Sigurnost i djelotvornost cjepiva u ovoj populaciji nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

U aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju (MI-CP111), u kojem je T/LAIV cjepivo uspoređeno s trovalentnim cjepivom protiv influence koje se injicira, zabilježena je povećana stopa hospitalizacija (iz bilo kojeg razloga) dojenčadi u dobi od 6 do 11 mjeseci tijekom 180 dana nakon posljednje doze cjepiva (6,1% za T/LAIV naspram 2,6% za cjepivo protiv influence koje se injicira). Većina hospitalizacija bila je uzrokovana infekcijom gastrointestinalnog i respiratornog trakta i dogodila se više od 6 tjedana nakon cijepljenja. Stopa hospitalizacija nije bila povećana kod djece u dobi od 12 i više mjeseci koja su bila cijepljena T/LAIV cjepivom, te su stope za djecu u dobi od 12 do 23 mjeseca bile 3,2% za T/LAIV naspram 3,5% za cjepivo protiv influence koje se injicira.

Piskanje pri disanju u djece mlađe od 24 mjeseca

U istom ispitivanju primijećena je povećana stopa piskanja pri disanju kod dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca tijekom 42 dana (5,9% nakon T/LAIV cjepiva naspram 3,8% nakon cjepiva protiv influence koje se injicira). Odgovarajuće stope za dojenčad i malu djecu u dobi od 12 do 23 mjeseca bile su 5,4% za T/LAIV odnosno 3,6% za cjepivo protiv influence koje se injicira. Ukupno je 20 ispitanika (12 za T/LAIV, 0,3%; 8 za cjepivo protiv influence koje se injicira, 0,2%) bilo hospitalizirano zbog medicinski značajnog piskanja pri disanju. Nijedan od ovih događaja nije rezultirao smrću i nijedno hospitalizirano dijete nije zahtijevalo mehaničku ventilaciju ili zaprimanje na odjel intenzivne skrbi. Stopa piskanja pri disanju nije bila povišena u djece u dobi od 24 i više mjeseci koja su primila T/LAIV.

Kronična stanja

Iako za T/LAIV nije ustanovljena sigurnost u djece i adolescenata s blagom do umjerenom astmom, podaci u djece s drugim plućnim bolestima ili kroničnim kardiovaskularnim, metaboličkim ili bubrežnim bolestima su ograničeni.

U ispitivanju (D153-P515) djece s astmom u dobi od 6 do 17 godina (sezonsko T/LAIV cjepivo: n=1114; sezonsko cjepivo protiv influence koje se injicira: n=1115) između skupina bolesnika nije bilo značajne razlike u incidenciji egzacerbacije astme, srednjoj vrijednosti brzine vršnog ekspiratornog protoka, zbroju bodova simptoma astme, ili zbroju bodova noćnih buđenja. Incidencija piskanja pri disanju u razdoblju od 15 dana nakon cijepljenja bila je niža u primatelja T/LAIV cjepiva u odnosu na primatelje sezonskog inaktiviranog cjepiva (19,5% prema 23,8%, $P = 0,02$).

U ispitivanju (AV010) djece i adolescenata s umjerenom do teškom astmom u dobi od 9 do 17 godina (sezonsko T/LAIV cjepivo: n=24; placebo: n=24) primarni kriterij sigurnosti, promjena u postotku predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) izmjenjenog prije i nakon cijepljenja, nije se razlikovala između liječenih skupina.

Druge posebne populacije:

Imunokompromitirani

Sveukupno, sigurnosni profil T/LAIV cjepiva na ograničenom broju ispitanika s blago do umjereno kompromitiranom funkcijom imunološkog sustava koja nije vezana uz HIV, te asimptomatskom ili blago simptomatskom infekcijom HIV-om ili rakom (solidni tumori i hematološke maligne bolesti), bio je usporediv s profilom u zdravih osoba i ne upućuje na neželjene učinke. Nema dostupnih podataka za osobe s teškom imunosupresijom (vidjeti dio 4.4.). U slučaju pandemije, primjena Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca u osoba s blagom do umjerenom imunosupresijom može se uzeti u obzir nakon razmatranja očekivanih koristi i potencijalnih rizika za osobu.

Iskustva nakon stavljanja sezonskog T/LAIV cjepiva u promet

Zabilježeni su i vrlo rijetki slučajevi Guillain-Barréovog sindroma i egzacerbacije simptoma Leighovog sindroma (mitohondrijska encefalomiopatija).

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

Primjena Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca u dozi višoj od preporučene nije zabilježena kod malog broja ispitanika koji su primili cjepivo tijekom kliničkih studija prije dobivanja odobrenja za stavljanje u promet. Na temelju iskustva sa sezonskim živim atenuiranim cjepivom protiv influence, očekuje se da će primjena doze koja je viša od preporučene dovesti do profila nuspojava koji je usporediv onom koji je primijećen s primjenom preporučene doze Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva protiv influence, živi atenuirani virus influence;
ATK oznaka: J07BB03

Soj virusa influence u Pandemijskom cjepivu protiv influence H5N1 AstraZeneca je (a) *prilagođen na hladnoću*; (b) *osjetljiv na temperaturu* i (c) *atenuiran*. Virus mora inficirati i razmnožavati se u stanicama sluznice nazofarinksa primatelja cjepiva kako bi potaknuo zaštitni imunitet.

Klinička ispitivanja

Ovaj dio opisuje kliničko iskustvo iz tri pivotalna ispitivanja provedena s Pandemijским cjepivom protiv influence H5N1 AstraZeneca u odraslih osoba. Dodatno, ispitivanja provedena s AstraZeneca 2009 H1N1 pandemijским živim atenuiranim cjepivom protiv influence (P/LAIV) i sezonskim T/LAIV cjepivom također se smatraju suportivnima jer se sva ova cjepiva proizvode koristeći isti proces, primjenjuju se istim putem i prvenstveno su ispitana u osoba koje prethodno nisu bile izložene lijeku.

Pedijatrijska ispitivanja

Pandemijско H1N1 LAIV cjepivo u djece u dobi od 2 do 17 godina

U kliničkom ispitivanju MI-CP217, sigurnost i deskriptivna imunogenost živog atenuiranog monovalentnog cjepiva protiv influence (proizvedenog iz A/California/7/2009) razvijenog za pandemiju H1N1 2009. procijenjeno je na ukupno 326 randomiziranih ispitanika (259 ispitanika primilo je monovalentno cjepivo; 65 ispitanika primilo je placebo), te su 324 ispitanika primila jednu dozu ispitivanog lijeka. Od ovih ispitanika, 319 je primilo drugu dozu (256 ispitanika primilo je monovalentno cjepivo; 63 ispitanika primilo je placebo).

Neovisno o njihovom početnom sero-statusu, za djecu su stope sero-odgovora nakon primanja monovalentnog cjepiva bile 7,8% za 15. dan odnosno 11,1% za 29. dan, te 32,0% za 57. dan. Za primatelje placeba, neovisno o njihovom početnom sero-statusu, stopa sero-odgovora bila je 6,3% za 15. i 29. dan, te 14,5% za 57. dan. Stope sero-odgovora bile su nešto više u ispitanika koji su bili sero-negativni na početku ispitivanja. U nadzornom ispitivanju koje je proveo Američki centar za kontrolu bolesti (Griffin, et al, 2011), procijenjeno je da djelotvornost pandemijskog H1N1 LAIV cjepiva u djece u dobi od 2 do 9 godina iznosi 81,9% (95% CI:13,6, 96,2).

Djelotvornost T/LAIV cjepiva

Podaci o djelotvornosti T/LAIV cjepiva prikupljeni su u 9 kontroliranih ispitivanja provedenih na više od 20 000 dojenčadi, male djece, djece i adolescenata tijekom 7 sezona influence. Četiri placebo kontrolirana ispitivanja uključivala su ponovno cijepljenje u drugoj sezoni. T/LAIV cjepivo je pokazalo superiornost u 3 aktivno kontrolirana ispitivanja u odnosu na cjepivo protiv influence koje se injiciralo. Za sažetak rezultata ispitivanja djelotvornosti u pedijatrijskoj populaciji pogledajte tablice 1 i 2.

Tablica 1 Djelotvornost T/LAIV cjepiva u placebom kontroliranim pedijatrijskim ispitivanjima

Broj ispitivanja	Regija	Dobni raspon ^a	Broj sudionika u ispitivanju ^b	Sezona influence	Djelotvornost (95% CI) ^c podudarni sojevi	Djelotvornost (95% CI) ^c svi sojevi bez obzira na podudarnost
D153-P502	Europa	od 6 do 35 M	1616	2000-2001	85,4% (74,3; 92,2)	85,9% (76,3; 92,0)
			1090	2001-2002	88,7% (82,0; 93,2)	85,8% (78,6; 90,9)
D153-P504	Afrika, Latinska Amerika	od 6 do 35 M	1886	2001	73,5% (63,6; 81,0) ^d	72,0% (61,9; 79,8) ^d
			680	2002	73,6% (33,3; 91,2)	46,6% (14,9; 67,2)
D153-P513	Azija/Oceanija	od 6 do 35 M	1041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Azija/Oceanija, Latinska Amerika	od 11 do 24 M	1150	2002-2003	78,4% (50,9; 91,3)	63,8% (36,2; 79,8)
D153-P501	Azija/Oceanija	od 12 do 35 M	2764	2000-2001	72,9% (62,8; 80,5)	70,1% (60,9; 77,3)
			1265	2001-2002	84,3% (70,1; 92,4) ^e	64,2% (44,2; 77,3) ^e
AV006	SAD	od 15 do 71 M	1259	1996-1997	93,4% (87,5; 96,5)	93,4% (87,5; 96,5)
			1358	1997-1998	100% (63,1; 100)	87,1% (77,7; 92,6) ^f

^a M = mjeseci

^b Broj sudionika ispitivanja u prvoj ili drugoj godini primarne analize djelotvornosti.

^c Smanjenje bolesti influence potvrđene kulturom u odnosu na placebo.

^d Prikazani podaci iz kliničkog ispitivanja D153-P504 odnose se na sudionike ispitivanja koji su primili dvije doze ispitivanog cjepiva ili placeba. Kod sudionika ispitivanja koji prethodno nisu bili cijepljeni, a koji su primili jednu dozu u 1. godini, djelotvornost je bila 57,7% (95% CI: 44,7; 67,9) naspram podudarnih sojeva te 56,3% (95% CI: 43,1; 66,7) naspram svih sojeva bez obzira na podudarnost, što podupire potrebu za primjenom dvije doze cjepiva u djece koja prethodno nisu cijepljena.

^e U sudionika ispitivanja koji su primili 2 doze u 1. godini i placebo u 2. godini, djelotvornost u 2. godini iznosila je 56,2% (95% CI: 30,5; 72,7) naspram podudarnih sojeva te 44,8% (95% CI: 18,2; 62,9) naspram svih sojeva bez obzira na podudarnost, u D153-P501, što podupire potrebu za ponovnim cijepljenjem u drugoj sezoni.

^f Primarni cirkulirajući soj bio je po antigenima različit od soja H3N2 koji je bio prisutan u cjepivu; djelotvornost naspram nepodudarnog soja A/H3N2 iznosila je 85,9% (95% CI: 75,3; 91,9).

Table 2 Relativna djelotvornost T/LAIV cjepiva u pedijatrijskim ispitivanjima aktivno kontroliranim sa sezonskim cjepivom protiv influence koje se injicira

Broj ispitivanja	Regija	Dobni raspon ^a	Broj sudionika u ispitivanju	Sezona influence	Poboljšana djelotvornost (95% CI) ^b podudarni sojevi	Poboljšana djelotvornost (95% CI) ^b svi sojevi bez obzira na podudarnost
MI-CP111	SAD, Europa, Azija/ Oceanija	od 6 do 59 M	7852	2004-2005	44,5% (22,4; 60,6) manje slučajeva nego s cjepivom koje se injicira	54,9% (45,4; 62,9) ^c manje slučajeva nego s cjepivom koje se injicira
D153-P514	Europa	od 6 do 71 M	2085	2002-2003	52,7% (21,6; 72,2) manje slučajeva nego s cjepivom koje se injicira	52,4% (24,6; 70,5) ^d manje slučajeva nego s cjepivom koje se injicira
D153-P515	Europa	od 6 do 17 G	2211	2002-2003	34,7% (3,9; 56,0) manje slučajeva nego s cjepivom koje se injicira	31,9% (1,1; 53,5) manje slučajeva nego s cjepivom koje se injicira

^a M = mjeseci. G = godine. Dobni raspon kako je opisan u protokolu ispitivanja.

^b Smanjenje bolesti influence potvrđene kulturom u odnosu na cjepivo protiv influence koje se injicira.

^c T/LAIV je pokazao 55,7% (39,9; 67,6) manje slučajeva bolesti nego cjepivo protiv influence koje se injicira, u 3686 dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca i 54,4% (41,8; 64,5) manje slučajeva u 4166 djece u dobi od 24–59 mjeseci.

^d T/LAIV je pokazao 64,4% (1,4; 88,8) manje slučajeva bolesti nego cjepivo protiv influence koje se injicira, u 476 dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca i 48,2% (12,7; 70,0) manje slučajeva u 1609 djece u dobi od 24–71 mjeseca.

P/LAIV H5N1 cjepivo

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za prevenciju infekcije virusom influence. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

Ispitivanja na odraslima

Odrasli u dobi od 18 do 49 godina

U kliničkom ispitivanju CIR 217, procijenjeni su sigurnost, infektivnost i imunogenost živog atenuiranog cjepiva proizvedenog iz izolata virusa influence A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) na 21 ispitaniku koji su primili jednu dozu virusnog cjepiva od $10^{6,7}$ TCID₅₀ (infektivna doza tkivne kulture), gdje je 18 od tih ispitanika primilo drugu dozu nakon 4 do 8 tjedana. Dodatnih 21 ispitanika primilo je jednu dozu cjepiva od $10^{7,5}$ TCID₅₀, od čega je 19 ispitanika primilo drugu dozu nakon 4 do 8 tjedana. Nakon 1 ili 2 doze cjepiva od $10^{6,7}$ TCID₅₀, u po 10% ispitanika zabilježeni su i inhibicija hemaglutinacije (engl. *haemagglutination inhibition*, HAI) i IgA serološki odgovori, dok je uzimanjem nazalnog ispirka zabilježen IgA odgovor u 24% ispitanika. Nakon 1 doze cjepiva od $10^{7,5}$ TCID₅₀, HAI i IgA serološki odgovori zabilježeni su u 10% ispitanika dok je nakon 2 doze zabilježen u 52%

ispitanika, a nazalni IgA odgovor je zabilježen u 19% ispitanika.

U kliničkom ispitivanju CIR 239 procijenjeni su sigurnost, infektivnost i imunogenost živog atenuiranog cjepiva proizvedenog iz izolata virusa influence A/Hong Kong/213/2003 (H5N1) na 17 ispitanika koji su u uvjetima izolacije primili intranazalno jednu dozu virusnog cjepiva od $10^{7,5}$ TCID₅₀, od kojih je 16 ispitanika primilo drugu dozu nakon 4 do 8 tjedana. HAI odgovori nisu zabilježeni ni u jednog ispitanika ni nakon prve niti nakon druge doze cijepljenja. U 18% ispitanika zabilježen je IgA odgovor i serološki i u nazalnom ispirku

Odrasli u dobi od 22 do 54 godine

Kliničko ispitivanje CIR 277 procijenilo je jesu li prethodni primatelji pandemijskog živog atenuiranog cjepiva H5N1 bili primarno imunizirani ili su uspostavili dugotrajnu imunost koja se može detektirati nakon naknadne primjene inaktiviranog H5N1 cjepiva. Ispitivanje je uključivalo 69 ispitanika u 5 skupina: Skupina 1 uključivala je 11 ispitanika koji su prethodno primili 2 doze pandemijskog živog atenuiranog cjepiva protiv influence (P/LAIV) H5N1 soja A/Vietnam/1203/2004 od 2006. do 2007. godine; Skupina 2 uključivala je 10 ispitanika koji su prethodno primili 2 doze pandemijskog živog atenuiranog cjepiva protiv influence (P/LAIV) H5N1 soja A/Hong Kong/213/2003 u 2007. godini; Skupina 3 uključivala je 8 ispitanika koji su prethodno primili 2 doze pandemijskog živog atenuiranog cjepiva protiv influence (P/LAIV) H7N3 soja A/British Columbia/CN-6/2004 u 2010. godini (kao P/LAIV kontrolna skupina); Skupine 4 i 5 uključivale su svaka po 20 ispitanika koji nisu prethodno cijepljeni živim atenuiranim cjepivom i koji nisu prethodno bili izloženi influenci H5. Ispitanici iz Skupina 1 do 4 primili su jednokratnu dozu od 45 µg pandemijskog inaktiviranog cjepiva protiv influence (P/IIV) soja A/Vietnam/1203/2004, dok su ispitanici u Skupini 5 primili 2 doze, u razmaku od približno 28 dana.

Ispitanici primarno cijepljeni P/LAIV H5N1 cjepivom razvili su snažan odgovor antitijela na divlji tip virusa H5N1 nakon naknadne izloženosti inaktiviranom cjepivu protiv influence H5N1, iako se u većine ispitanika takav odgovor antitijela nije mogao detektirati nakon 2 primarne doze. Ispitanici koji su bili primarno cijepljeni P/LAIV A/Vietnam/1203/2004 cjepivom ili P/LAIV A/Hong Kong/213/2003 cjepivom imali su značajno bolji odgovor na jednokratnu dozu inaktiviranog cjepiva protiv influence H5N1 od ispitanika koji nikad nisu bili izloženi P/LAIV cjepivu. Odgovor antitijela u ispitanika primarno cijepljenih P/LAIV A/Vietnam/1203/2004 cjepivom također je nadišao onaj zamijećen nakon 2 doze inaktiviranog cjepiva u ispitanika koji nisu bili izloženi P/LAIV cjepivu (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3 Odgovori antitijela u serumu u testovima mikroneutralizacije (MN) i inhibicije hemaglutinacije (HAI) na 28. i 56. dan nakon primjene inaktiviranog H5N1 cjepiva

Ispitivana skupina	Primarna doza P/LAIV cjepiva	Broj doza inaktiviranog cjepiva Vietnam 2004	Broj ispitanika	28 dana nakon primjene inaktiviranog cjepiva ^a				56 dana nakon primjene inaktiviranog cjepiva ^a			
				Geometrijska sredina titra		Ispitanici s 4-strukim povećanjem antitijela (postotak) ^b		Geometrijska sredina titra		Ispitanici s 4-strukim povećanjem antitijela (postotak) ^b	
				MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI
1	H5N1 Vietnam 2004	1	11	48	87	73	73	25	66	55	82
2	H5N1 Hong Kong 2003	1	10	31	29	60	50	22	21	60	40
4	Nema	1	20	7	8	10	10	4	8	10	10

5	Nema	2	20 ^c	11	15	30	40	19	21	56	50
---	------	---	-----------------	----	----	----	----	----	----	----	----

Podaci za Skupinu 3, ispitanici koji su početno cijepljeni s cjepivom H7N3 P/LAIV nisu prikazani.

^a Dani su brojani u odnosu na jedinu dozu cjepiva P/IV za Skupine 1-4 i nakon prve od dvije doze cjepiva P/IV za Skupinu 5.

^b Serološki odgovor definiran kao ≥ 4 -struko povećanje titra antitijela ($\geq 1:20$).

^c Uzorci seruma bili su dostupni od 7 ispitanika u Skupini 3 na 28. dan te od 18 ispitanika u Skupini 5 na 56. dan.

Odgovor antitijela se brzo razvio u ispitanika primarno cijepljenih cjepivom P/LAIV H5N1. Sedam od 11 (64%) ispitanika u Skupini 1 (ca A/Vietnam/1204/2004 [H5N1]) imalo je ≥ 4 -struko povećanje u titru HAI antitijela do 7. dana, nakon što su primili inaktivirano cjepivo, uz vrijednost geometrijske sredine titra (engl. *geometric mean titer*, GMT) od 165 i raspon titra od 20 do 1280 u osoba koje su imale odgovor na cijepljenje. Od ispitanika koji nisu bili izloženi P/LAIV cjepivu, samo je 10% imalo ≥ 4 -struko povećanja do 7. dana. Također, odgovori antitijela u ispitanika primarno cijepljenih P/LAIV H5N1 cjepivom bili su širi. Ispitanici primarno cijepljeni P/LAIV H5N1 cjepivom razvili su odgovore antitijela koji su neutralizirali 2 ili više podlinija H5N1 iz linije A/Goose/Guangdong/1996 H5N1, dok je čak i u skupini cijepljenoj s dvije doze inaktiviranog H5N1 cjepiva nekoliko ispitanika razvilo antitijela križno neutralizirajuća s obzirom na podlinije. Afinitet antitijela za domenu HA1 unutar H5 HA u ispitanika primarno cijepljenih P/LAIV H5N1 cjepivom bio je značajno veći nego u skupini ispitanika cijepljenih s dvije doze inaktiviranog cjepiva, što je bilo u korelaciji s križnom neutralizacijom s obzirom na podlinije H5N1.

Slični odgovori zabilježeni su i u ispitanika primarno cijepljenih P/LAIV H7N7 i H7N9 cjepivima koji su razvili snažan odgovor antitijela na odgovarajuće divlje tipove virusa nakon naknadne izloženosti inaktiviranom cjepivu istog virusnog podtipa. Za P/LAIV H7N7 cjepivo, jaki odgovori antitijela u serumu zabilježeni su i za MN i za HAI u 9 od 13 ispitanika, uz vršne vrijednosti titra postignute do 14. dana. Za P/LAIV H7N9 cjepivo, 8 od 14 ispitanika koji su primili jednokratnu dozu cjepiva i 13 od 16 ispitanika koji su primili dvije doze cjepiva su razvili snažan odgovor antitijela; vršne vrijednosti titra ponovno su zabilježene do 14. dana.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci s Pandemijskim cjepivom protiv influence H5N1 AstraZeneca i sezonskim cjepivima T/LAIV i Fluenz Tetra ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih nekliničkih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti, lokalne podnošljivosti i neurovirulencije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
kalijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
želatina (svinjskog porijekla, tip A)
argininklorid
natrijev glutamat hidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 tjedana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Aplikator za nos čuvajte u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Prije upotrebe, cjepivo se može izvaditi iz hladnjaka jednom tijekom najviše 12 sati na temperaturu do najviše 25°C. Podaci o stabilnosti pokazuju da su sastavnice cjepiva stabilne 12 sati kada se čuvaju pri temperaturama od 8°C do 25°C. Na kraju tog vremenskog razdoblja Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se treba upotrijebiti odmah ili baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca dostupno je u obliku 0,2 ml suspenzije u aplikatoru za nos za jednokratnu uporabu (staklo tip I) s mlaznicom (polipropilen s polietilenskim ventilom za prijenos), zaštitnim zatvaračem vrha mlaznice (sintetička guma), potisnikom klipa, čepom klipa (butilna guma) i razdjeljivačem doze.

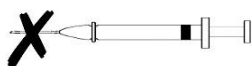
Veličina pakiranja: 10.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Primjena

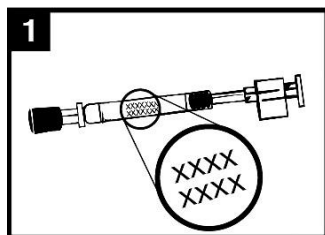
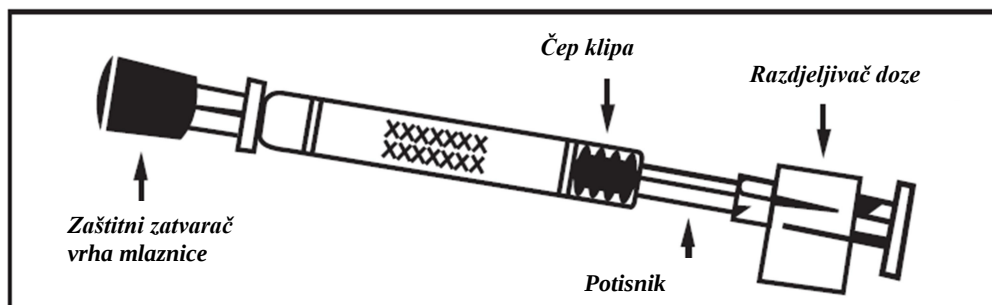
Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca JE NAMIJENJENO SAMO ZA PRIMJENU ZA NOS.

- NE SMIJE SE PRIMJENJIVATI PUTEM IGLE. Ne smije se injicirati.

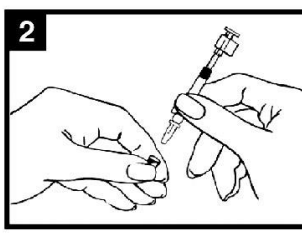


- Nemojte primjenjivati pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca ako je istekao rok valjanosti ili ako Vam se čini da je raspršivač oštećen, na primjer ako klip nije dobro pričvršćen ili se ne nalazi u raspršivaču ili ako postoje bilo kakvi znakovi curenja.
- Provjerite izgled cjepiva prije primjene. Suspenzija treba biti bezbojna do blijedo žuta, bistra do opalescentna. Može sadržavati sitne, bijele čestice.
- Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se primjenjuje kao podijeljena doza u obje nosnice.
- Odmah ili ubrzo nakon primjene prve polovice doze u jednu nosnicu, primijeniti drugu polovicu doze u drugu nosnicu.
- Pacijent može normalno disati tijekom primjene cjepiva – nema potrebe za aktivnim udisanjem ili ušmrkavanjem.
- Pogledajte dijagram primjene Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca (slika 1) za upute o primjeni korak-po-korak.

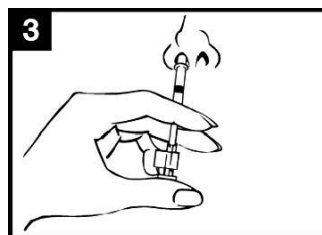
Slika 1 Primjena Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca



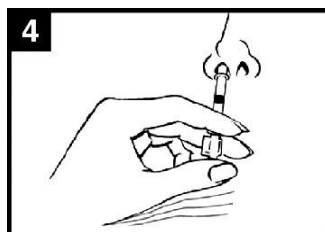
1
Provjerite rok valjanosti
Cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon datuma s naljepnice na aplikatoru.



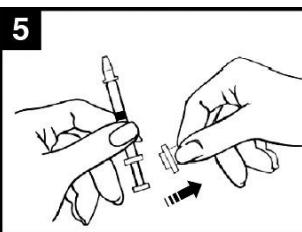
2
Pripremite aplikator
Uklonite gumeni zaštitni zatvarač vrha. Ne uklanjajte razdjeljivač doze na drugom kraju aplikatora.



3
Namjestite aplikator
Pacijent mora biti u uspravnom položaju. Postavite vrh malo unutar nosnice kako biste osigurali da pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca bude uštrcano u nos.



4
Pritisnite klip
Jednim pokretom pritisnite klip **što je brže moguće**, koliko Vam to dopusti razdjeljivač doze.



5
Uklonite razdjeljivač doze
Za primjenu u drugu nosnicu, primite i uklonite razdjeljivač doze s klipa.



6
Uštrcajte u drugu nosnicu.
Položite vrh malo **unutar druge nosnice** te jednim pokretom pritisnite klip **što je brže moguće** da biste uštrcali ostatak cjepiva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za zbrinjavanje medicinskog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/16/1089/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. svibnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://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 ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke,
Liverpool, L24 9JW
Ujedinjeno Kraljevstvo

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Nizozemska

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke,
Liverpool, L24 9JW
Ujedinjeno Kraljevstvo

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 OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

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

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

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

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i, sukladno tome, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će PSUR-eve dostavljati svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima 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 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).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nije primjenjivo.

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

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) kako bi se dodatno ispitala podnošljivost pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca i kako bi se procijenila incidencija nuspojava od posebnog interesa u djece i adolescenata. Tijekom sljedeće objavljene pandemije, nositelj odobrenja treba provesti opservacijsko prospektivno kohortno ispitivanje sigurnosti na velikom uzorku djece i adolescenata u dobi od 12 mjeseci do manje od 18 godina. Nositelj odobrenja treba predati konačne rezultate ovog ispitivanja.	Nakon objave pandemije u EU i nakon implementacije pandemijskog cjepiva
Kako bi dodatno potvrdio djelotvornost Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca, tijekom sljedeće objavljene pandemije nositelj odobrenja treba provesti opservacijsko ispitivanje djelotvornosti u djece i adolescenata koji žive u zajednici, u dobi od 12 mjeseci do manje od 18 godina, protiv laboratorijski potvrđene influence. Nositelj odobrenja treba predati konačne rezultate ovog ispitivanja.	Nakon objave pandemije u EU i nakon implementacije pandemijskog cjepiva
Kako bi se dodatno ispitala sigurnost i reaktogenost pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca, tijekom sljedeće objavljene pandemije nositelj odobrenja treba provesti otvoreno intervencijsko ispitivanje s jednom skupinom, kako bi se procijenila sigurnost i imunogenost cjepiva P/LAIV u djece i adolescenata u dobi od 12 mjeseci do manje od 18 godina. Nositelj odobrenja treba predati konačne rezultate ovog ispitivanja.	Nakon objave pandemije u EU i nakon implementacije pandemijskog cjepiva
Kako bi se definirao rok valjanosti Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca na razini specifičnoj za soj, nositelj odobrenja treba generirati podatke o stabilnosti specifične za soj, za stvarne pandemijske sojeve. Nositelj odobrenja treba predati konačne rezultate ovog ispitivanja.	U trenutku odobrenja sljedeće izmjene pandemijskog soja

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VELIČINA PAKIRANJA: 10 APLIKATORA ZA NOS ZA JEDNOKRATNU UPORABU****1. NAZIV LIJEKA**

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca, sprej za nos, suspenzija
Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (živo, atenuirano, za nos)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Presloženi virus influence (živi, atenuirani) sljedećih četiriju sojeva:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) soj
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)

$10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU
Po dozi od 0,2 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, kalijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, želatinu (svinjskog porijekla, tip A), argininklorid, natrijev glutamat hidrat, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, suspenzija
10 aplikatora za nos za jednokratnu uporabu (0,2 ml svaki)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za primjenu za nos. Ne injicirati.
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**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Zaštititi 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/16/1089/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE APLIKATOR ZA NOS ZA JEDNOKRATNU UPORABU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo za primjenu za nos.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

0,2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca, sprej za nos, suspenzija

Pandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (živo, atenuirano, za nos)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži važne podatke za Vas i Vaše dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca
3. Kako se primjenjuje Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca i za što se koristi

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca je cjepivo protiv influence (gripe) u slučaju službeno proglašene pandemije. Upotrebljava se u djece i adolescenata u dobi od 12 mjeseci do mlađih od 18 godina.

Pandemijska gripa je vrsta influence koja se pojavljuje u razdobljima koja variraju od manje od 10 godina do mnogo desetljeća. Brzo se širi cijelim svijetom. Znakovi pandemijske gripe slični su onima obične gripe, ali mogu biti ozbiljniji.

Kako Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca djeluje

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca slično je cjepivu Fluenz Tetra (cjepivu protiv influence koje sadrži četiri soja, a čija primjena je nazalna (za nos)), osim što pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca pruža zaštitu od jednog soja influence u slučaju službeno proglašene pandemije.

Kad osoba primi cjepivo, imunološki sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) stvorit će vlastitu zaštitu protiv virusa gripe. Niti jedan sastojak cjepiva ne može prouzročiti gripu.

Virus pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca uzgojen je u kokošjim jajima. Soj virusa influence upotrijebljen za izradu cjepiva u slučaju službeno proglašene pandemije u skladu je s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije.

2. Što morate znati prije nego primite Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca

Nemojte primiti pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca:

- Ako ste prije imali tešku alergijsku reakciju (tj. opasnu po život) na jaja, proteine jajeta, gentamicin ili želatinu ili bilo koji drugi sastojak ovoga cjepiva (naveden u dijelu 6 „Sadržaj pakiranja i dodatne informacije“). Za znakove alergijske reakcije, pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“. Međutim, u slučaju pandemije, Vaš liječnik može preporučiti da primite cjepivo, pod uvjetom da je odmah dostupno odgovarajuće liječenje u slučaju alergijske reakcije.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije cijepljenja:

- ako je **dijete mlađe od 12 mjeseci**. Djeca mlađa od 12 mjeseci ne bi trebala primiti ovo cjepivo jer postoji rizik od nuspojava.
- ako ste imali **bilo kakvu alergijsku reakciju, a koja nije reakcija opasna po život**, na jaja, proteine jajeta, gentamicin ili želatinu ili bilo koji drugi sastojak ovoga cjepiva (naveden u dijelu 6 „Sadržaj pakiranja i dodatne informacije“).
- ako **uzimate acetilsalicilatnu kiselinu** (tvar prisutna u mnogim lijekovima koja se koristi za ublažavanje boli i snižavanje vrućice). To je zbog toga što postoji rizik od vrlo rijetke, ali ozbiljne bolesti (*Reyev syndrome*).
- ako imate **poremećaj krvi ili rak koji utječu na imunološki sustav**.
- ako Vam je **Vaš liječnik rekao** da imate **oslabljen imunološki sustav** kao posljedicu bolesti, uzimanja lijeka ili drugog oblika liječenja.
- ako imate **tešku astmu** ili trenutno imate piskanje pri disanju.
- ako **ste u bliskom kontaktu s nekim čiji je imunološki sustav jako oslabljen** (na primjer, bolesnik kome je presađena koštana srž i koji treba izolaciju).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego primite ovo cjepivo.** Oni će odlučiti je li Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca prikladno cjepivo za Vas.

Drugi lijekovi, druga cjepiva i Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca

Obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ukoliko osoba koju se cijepi uzima, nedavno je uzela ili bi mogla uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove koji se ne izdaju na recept.

- **Nemojte davati acetilsalicilnu kiselinu** (tvar prisutna u mnogim lijekovima koja se koristi za ublažavanje boli i snižavanje vrućice) **djeci** tijekom 4 tjedna nakon cijepljenja Pandemijskim cjepivom protiv influence H5N1 AstraZeneca osim ako Vam liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik ne preporuči drugačije. To je zbog toga što postoji rizik od Reyeve sindroma, vrlo rijetke, ali teške bolesti koja može zahvatiti mozak i jetru.
- **Ne preporučuje se davati Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca** istodobno sa specifičnim **antivirusnim lijekovima** protiv gripe kao što su *oseltamivir* i *zanamivir*. To bi moglo smanjiti učinkovitost cjepiva.

Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik odlučit će može li se Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca dati istodobno s drugim cjepivima.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni, planirate uskoro imati dijete **obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego primite ovo cjepivo.** Oni će odlučiti je li Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca prikladno cjepivo za Vas.

- Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se **ne preporučuje** ženama **koje doje**.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

3. Kako se primjenjuje Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se primjenjuje pod nadzorom liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se smije koristiti samo kao sprej za nos.

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se ne smije injicirati.

Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se daje kao sprej u svaku nosnicu. Možete normalno disati dok primete Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca. Ne morate aktivno udisati ili šmrkati.

Doziranje

Preporučena doza za djecu i adolescente je 0,2 ml Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca, primijenjeno kao 0,1 ml u svaku nosnicu. **Sva djeca** će primiti drugu, naknadnu dozu nakon razdoblja od najmanje 4 tjedna.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s ovim cjepivom, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. U kliničkim ispitivanjima s cjepivom, većina nuspojava bila je blage naravi i kratkog trajanja.

Pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika za dodatne informacije o mogućim nuspojavama Pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne:

Vrlo rijetko

(mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- teška alergijska reakcija: znakovi teške alergijske reakcije mogu uključivati nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika.

Odmah obavijestite liječnika ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako dobijete bilo koju od gore navedenih nuspojava.

U kliničkim ispitivanjima s odraslim osobama koje su primile Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca, najčešće nuspojave bile su glavobolja i infekcija gornjih dišnih puteva (upala nosa, grla i sinusa).

Druge moguće nuspojave pandemijskog cjepiva protiv influence H5N1 AstraZeneca kod djece i adolescenata:

Vrlo često

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- curenje ili začepljenost nosa

- smanjeni apetit
- slabost

Često

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- vrućica
- bolovi u mišićima
- glavobolja

Manje često

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- osip
- krvarenje iz nosa
- alergijske reakcije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika 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 Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici aplikatora iza oznake EXP.

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

Aplikator za nos čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca sadrži

Djelatna tvar je:

Presloženi virus influence* (živi, atenuirani) sljedećeg soja **:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) soj

(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)

$10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU***

.....po dozi od 0,2 ml

* umnožen u oplodjenim kokošnjim jajima iz jata zdravih kokoši.

** proizveden u VERO stanicama tehnologijom reverzne genetike. Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (GMO).

*** jedinice fluorescentnog žarišta

Ovo cjepivo odgovara preporuci SZO (za sjevernu hemisferu) i odluci EU za pandemiju.

Pomoćne tvari su: saharoza, kalijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, želatina (svinjskog porijekla, tip A), argininklorid, natrijev glutamat hidrat i voda za injekcije.

Kako Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo dolazi u obliku suspenzije za sprej za nos, u aplikatoru za nos za jednokratnu uporabu (0,2 ml), u veličinama pakiranja od 10 komada.

Suspenzija je bezbojna do blijedo žuta, bistra do blago zamućena. Može sadržavati sitne, bijele čestice.

Nositelj odobrenja

AstraZeneca AB,
SE-151 85
Södertälje,
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Nizozemska

MedImmune, UK Limited,
Plot 6, Renaissance Way,
Boulevard Industry Park,
Speke,
Liverpool L24 9JW,
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB „AstraZeneca Lietuva“
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Т е л : +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2-10 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

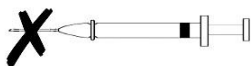
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Upute za zdravstvene radnike

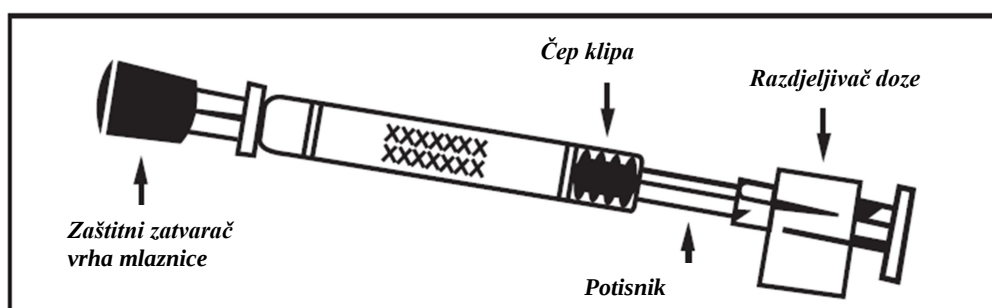
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

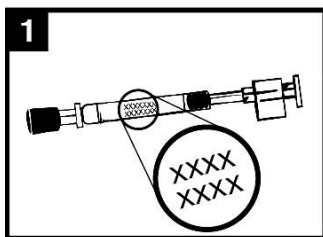
Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca je namijenjeno samo za primjenu za nos.

- **Ne smije se primjenjivati putem igle.** Ne smije se injicirati.



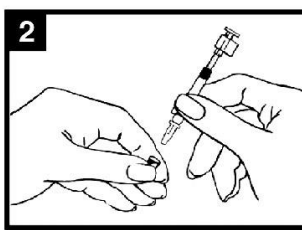
- Nemojte primjenjivati pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca ako je istekao rok valjanosti ili ako Vam se čini da je raspršivač oštećen, na primjer ako klip nije dobro pričvršćen ili se ne nalazi u raspršivaču ili ako postoje bilo kakvi znakovi curenja.
- Provjerite izgled cjepiva prije primjene. Suspenzija treba biti bezbojna do blijedo žuta, bistra do opalescentna. Može sadržavati sitne, bijele čestice.
- Pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca se primjenjuje kao podijeljena doza u obje nosnice, kako je dolje opisano. (Vidjeti također, *Kako se primjenjuje pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca* u dijelu 3).
- Odmah ili ubrzo nakon primjene prve polovice doze u jednu nosnicu, primijeniti drugu polovicu doze u drugu nosnicu.
- Pacijent može normalno disati tijekom primjene cjepiva – nema potrebe za aktivnim udisanjem ili ušmrkavanjem.





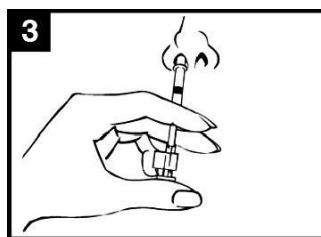
1 Proverite rok valjanosti

Lijek se ne smije upotrijebiti nakon datuma s naljepnice na aplikatoru.



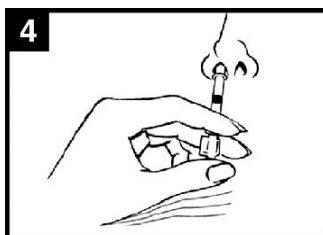
2 Pripremite aplikator

Uklonite gumeni zaštitni zatvarač vrha. Ne uklanjajte razdjeljivač doze na drugom kraju aplikatora.



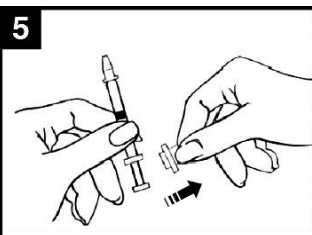
3 Namjestite aplikator

Pacijent mora biti u uspravnom položaju. Postavite vrh malo unutar nosnice kako biste osigurali da pandemijsko cjepivo protiv influence H5N1 AstraZeneca bude uštrcano u nos.



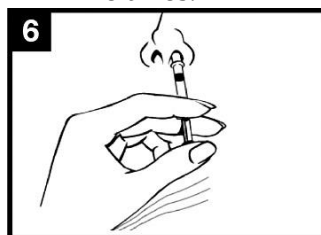
4 Pritisnite klip

Jednim pokretom pritisnite klip **što je brže moguće**, koliko Vam to dopusti razdjeljivač doze.



5 Uklonite razdjeljivač doze

Prije primjene u drugu nosnicu, primite i uklonite razdjeljivač doze s klipa.



6 Uštrcajte u drugu nosnicu.

Položite vrh malo **unutar druge nosnice** te jednim pokretom pritisnite klip **što je brže moguće** da biste uštrcali ostatak cjepiva.

Za savjet o čuvanju i zbrinjavanju cjepiva, **vidjeti dio 5.**