

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)
Novartis Vaccines and Diagnostics suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano).

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)- poput kojeg je korišten soj (NIBRG-14)	7,5 mikrograma** po dozi od 0,5 ml
--	---------------------------------------

* umnoženi na jajima

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

Adjuvans MF59C.1 koji sadrži:

skvalen	9,75 miligrama na 0,5 ml
polisorbat 80	1,175 miligrama na 0,5 ml
sorbitantrioleat	1,175 miligrama na 0,5 ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Mliječnobijela tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija protiv podtipa H5N1 virusa influence A.

Ova indikacija temelji se na podacima o imunogenosti u zdravih ispitanika u dobi od 18 godina naviše nakon primjene dviju doza cjepiva koje sadrži soj poput A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (vidjeti dio 5.1).

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)
Novartis Vaccines and Diagnostics se mora koristiti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

Odrasli i starije osobe (18 godina i stariji):

Jedna doza od 0,5 ml odabranog datuma.

Drugu je dozu od 0,5 ml potrebno dati nakon intervala od najmanje 3 tjedna.

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

Novartis Vaccines and Diagnostics procijenjeno je u zdravih odraslih osoba (u dobi od 18 do 60 godina) i zdravih starijih osoba (starijih od 60 godina) nakon primarnog cijepljenja 1. i 22. dana i booster cijepljenja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Postoji ograničeno iskustvo u osoba starijih od 70 godina (vidjeti dio 5.1).

U slučaju službeno proglašene pandemije influence prouzročene virusom A/H5N1, osobe prethodno cijepljene s jednom ili dvije doze Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics koje je sadržavalo antigen HA dobiven iz različite linije istog podtipa influence kao pandemijski soj influence mogu primiti samo jednu dozu Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics umjesto dviju doza, koje su potrebne u prethodno necijepljenih pojedinaca (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics u ispitanika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene.

Trenutačno dostupni podaci u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 18 godina opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Način primjene

Imunizacija se provodi intramuskularnom injekcijom u deltoidni mišić.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza anafilaktičke (tj. po život opasne) reakcije neku od pomoćnih tvari ili na ostatne tvari koje se u cjepivu nalaze u tragovima (jaja i pileće proteine, ovalbumin, kanamicin i neomicin sulfat, formaldehid i cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB)).

Međutim, u pandemijskoj situaciji prouzročenoj sojem koji je uključen u ovo cjepivo, možda će biti potrebno dati cjepivo osobama s dokumentiranom anafilaksijom, pod uvjetom da je u slučaju potrebe oprema za resuscitaciju odmah dostupna.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez pri primjeni cjepiva u osoba s poznatom preosjetljivošću (osim anafilaktičke reakcije) na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari i na ostatne tvari (jaja i pileće proteine, ovalbumin, kanamicin i neomicin sulfat, formaldehid i cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB)).

Za ovo H5N1 cjepivo dostupni su vrlo ograničeni podaci u ispitanika s komorbiditetima, uključujući imunokompromitirane ispitanike.

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

Imunizacija će se odgoditi u bolesnika s febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom.

Cjepivo se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno.

Nema podataka o supkutanoj primjeni Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics. Stoga, zdravstveni djelatnici moraju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem krvarenja u kojih bi bila kontraindicirana intramuskularna injekcija, osim ako moguća korist nadilazi rizik od krvarenja.

Odgovor protutijela u bolesnika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom može biti nedostatan. Možda neće doći do zaštitnog imunološkog odgovora u svih cijepljenika (vidjeti dio 5.1).

U kliničkim je ispitivanjima primijećena određena križna zaštita protiv srodnih varijanti virusa H5N1 (vidjeti dio 5.1).

Budući da se preporučuje druga doza, treba uzeti u obzir da ne postoje podaci o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi poduprli međusobnu zamjenu Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics i drugih monovalentnih H5N1 cjepiva.

Sinkopa (nesvjestica) može uslijediti nakon, ili čak i prije bilo kojeg cijepljenja kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Može biti praćena s nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko-klonički pokreti udova tijekom oporavka. Važno je osigurati odgovarajuće mjere zaštite kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestice.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci dobiveni u odraslih osoba pokazali su da istodobna primjena adjuvantiranog H5N1 cjepiva i sezonskih (inaktiviranih, površinskih, neadjuvantiranih) antigena nije uzrokovala nikakvu interferenciju ni za sezonske sojeve, niti za sojeve H5N1.

Odgovor antitijela izmjeren jednosmjernom radialnom hemolizom (engl. single radial haemolysis, SRH) na homologni soj virusa H5N1 Vietnam u 43. danu dosegnuo je sve CHMP-ove kriterije za sva 3 soja.

Istodobna primjena nije bila povezana s većim stopama lokalnih ili sistemskih reakcija u usporedbi s primjenom Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics samog.

Stoga podaci upućuju da se Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics može primijeniti istodobno s neadjuvantiranim cjepivima protiv sezonske influence (uz davanje injekcija u suprotne udove).

Nema podataka o istodobnoj primjeni Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics s drugim cjepivima.

Ako se razmatra istodobna primjena s drugim cjepivom, imunizaciju treba provesti na suprotnim udovima. Važno je napomenuti da se nuspojave mogu pojačati.

Imunološki odgovor može biti slabiji ako je bolesnik podvrgnut imunosupresijskoj terapiji.

Nakon cijepljenja protiv influence mogu se dobiti lažno pozitivni rezultati serološkog određivanja protutijela metodom ELISA na virus humane imunodeficijencije-1 (HIV-1), virus hepatitisa C i, osobito, na HTLV-1. U takvim slučajevima rezultati metodom Western Blot su negativni. Ti prolazni lažno pozitivni rezultati mogu biti prouzročeni proizvodnjom IgM protutijela kao odgovora na cjepivo.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Ispitivanje na kunićima nije pokazalo reproduktivnu ili razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ograničeni podaci dobiveni su od žena koje su zatrudnjele tijekom kliničkih ispitivanja Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics ili H1N1v cjepiva adjuvantiranih s MF59C.1.

Procjenjuje se da je više od 90 000 žena cijepljeno tijekom trudnoće H1N1v cjepivom Focetria koje sadrži istu količinu adjuvansa MF59C.1 kao Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics. Međutim, podaci o ishodima trenutačno su ograničeni. Preliminarni podaci spontano prijavljenih događaja i postmarketinških ispitivanja koja su u tijeku (registar trudnoća i prospektivna intervencijska studija) ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke cjepiva protiv influence adjuvantiranih s MF59 na trudnoću, plodnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj.

Budući da se očekuje da se Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics neće koristiti u izvanrednoj situaciji, njegova primjena tijekom trudnoće će se kao mjera opreza možda odgoditi.

Zdravstveni djelatnici trebaju procijeniti korist i moguće rizike davanja cjepiva trudnicama uzimajući u obzir službene preporuke.

Nema podataka o uporabi Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics tijekom dojenja. Potrebno je razmotriti moguće koristi za majku i rizike za dojenče prije primjene Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Neke od nuspojava spomenute u dijelu 4.8 mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba (18 godina i stariji)

Učestalost nuspojava procijenjena je u šest kliničkih ispitivanja u kojima je bilo uključeno oko 4000 odraslih i starijih osoba koje su primile Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics, najmanje 7,5 µg HA, adjuvantirano. Bilo je 3678 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, 264 ispitanika u dobi od 61 do 70 godina i 41 ispitanik stariji od 70 godina.

U skladu s podacima dobivenim ispitivanjem izazvanih reakcija, zabilježen je opći trend smanjivanja broja prijavljenih lokalnih reakcija nakon cijepljenja drugom u usporedbi s prvom injekcijom. Bez obzira na dozu antigena, gotovo sve sistemske reakcije prijavljene su na dan cijepljenja (1. dan) ili neposredno tijekom sljedeća 3 dana.

Podaci o sigurnosti booster doze trenutne formulacije Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics ograničeni su na tri ispitivanja (V87P1, V87P2 i V87P1E1) u kojima je bilo uključeno 116 odraslih osoba i 56 starijih osoba. Nije prijavljeno nikakvo povećanje reakcija kad je booster doza primijenjena 6-18 mjeseci nakon početne serije cijepljenja. Blago povećanje reakcija u odraslih osoba prijavljeno je primjenom booster doze 18 mjeseci nakon početne serije cijepljenja. U starijih osoba, prijavljen je povećan broj reakcija nakon treće booster doze samo u usporedbi s drugom dozom. Stope nuspojava prijavljenih nakon bilo koje doze primljenog cjepiva (tj. 1., 2. ili boostera) bila je slična i navedena je kako slijedi:

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 ($< 1/10\ 000$)

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti:

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja
Rijetko: konvulzije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje
Manje često: urtikarija
Rijetko: oticanje oka

Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju

Vrlo često: mialgija

Često: artralgija

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: oticanje na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, otvrdnuće na mjestu injiciranja, crvenilo na mjestu injiciranja, umor

Često: ekhimoza na mjestu injiciranja, vrućica, malaksalost, tresavica

Manje često: bolest nalik gripi

Rijetko: anafilaksija

Ove nuspojave uglavnom nestaju u roku od 1 do 2 dana bez liječenja.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u djece (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) (Studija V87P6)

Bez obzira na dob, reaktogenost je bila veća nakon prve doze nego nakon drugog cijepljenja. Reaktogenost nakon treće doze, primijenjene 12 mjeseci nakon prve doze, bila je veća nego nakon prve i druge doze. Postotci ispitanika u kojih su prijavljene lokalne reakcije bili su viši u starijim dobnim skupinama, uglavnom zbog većeg broja prijava boli. Eritem i pojačana osjetljivost bili su najčešće prijavljene izazvane lokalne reakcije u male djece; razdražljivost i neuobičajena plačljivost bile su najčešće prijavljene izazvane sistemske reakcije. Najčešće prijavljena izazvana lokalna reakcija u djece i adolescenata bila je bol, dok su umor i glavobolja bili najčešće prijavljene izazvane sistemske reakcije. U svim dobnim skupinama, u malom postotku ispitanika prijavljena je vrućica.

	Injekcija 1	Injekcija 2	Injekcija 3
	Prepandemijsko cjepivo protiv influenze (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemijsko cjepivo protiv influenze (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemijsko cjepivo protiv influenze (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics
Mala djeca (6-<36 mjeseci)	N=145	N=138	N=124
Bilo koja	76%	68%	80%
Lokalna	47%	46%	60%
Sistemska	59%	51%	54%
Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Bilo koji drugi štetni dogadjaj	54%	49%	35%
Djeca (3-<9 godina)	N=96	N=93	N=85
Bilo koja	72%	68%	79%
Lokalna	66%	58%	74%
Sistemska	32%	33%	45%
Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Bilo koji drugi štetni dogadjaj	36%	31%	19%

	Injekcija 1	Injekcija 2	Injekcija 3
	Prepandemijsko cjepivo protiv influenze (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemijsko cjepivo protiv influenze (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemijsko cjepivo protiv influenze (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics
Adolescenti (9-<18 godina)	N=93	N=91	N=83
Bilo koja	91%	82%	89%
Lokalna	81%	70%	81%
Sistemska	69%	52%	69%
Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Bilo koji drugi štetni događaj	30%	27%	22%

Postmarketinško praćenje

Nema dostupnih podataka o postmarketinškom praćenju Prepandemijskog cjepiva protiv influenze (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Sljedeći dodatni štetni događaji prijavljeni su tijekom postmarketinškog praćenja H1N1v cjepiva Focetria (odobrenog za primjenu u dobi od 6 mjeseci i više te sastava sličnog Prepandemijskom cjepivu protiv influenze (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics):

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Limfadenopatija.

Srčani poremećaji

Palpitacije, tahikardija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Astenija.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju

Slabost mišića, bol u udovima.

Poremećaji dišnog sustava

Kašalj.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Generalizirane kožne reakcije uključujući svrbež, urtikariju ili nespecifičan osip; angioedem.

Poremećaji probavnog sustava

Poremećaji probavnog sustava poput mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu i proljeva.

Poremećaji živčanog sustava

Glavobolja, vrtoglavica, pospanost, sinkopa. Neurološki poremećaji poput neuralgije, parestezije, konvulzija i neuritisa.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije, anafilaksija uključujući dispneju, bronhospazam, laringealni edem, što u rijetkim slučajevima dovodi do šoka.

Sljedeći dodatni štetni događaji prijavljeni su tijekom postmarketinškog praćenja sezonskih neadjuvantiranih trovalentnih cjepiva u svim dobnim skupinama i sezonskog trovalentnog cjepiva adjuvantiranog s MF59 sastava sličnog Prepandemijskom cjepivu protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano s MF59C.1) koje je odobreno za primjenu u starijih ispitanika u dobi od 65 godina i starijih:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Prolazna trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Vaskulitis s prolaznim zahvaćanjem bubrega i eksudativni multififormni eritem.

Poremećaji živčanog sustava

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

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepivo protiv influence, ATK oznaka J07BB02.

Ovaj dio opisuje kliničko iskustvo s Prepandemijskim cjepivom protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics nakon primjene dviju doza i boostera.

Imunološki odgovor na virus A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Odrasli (18-60 godina)

Kliničko ispitivanje (Studija V87P1) provedeno je s H5N1 cjepivom u kombinaciji s adjuvansom MF59C.1 u 312 zdravih odraslih osoba. Dvije doze cjepiva koje sadrži virus H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/dozi, adjuvantirano) primijenjene su u razmaku od tri tjedna u 156 zdravih odraslih osoba. U drugo kliničko ispitivanje (Studija V87P13) bilo je uključeno 2693 odraslih osoba koje su primile dvije doze cjepiva koje sadrži virus H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/dozi, adjuvantirano) primijenjene u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u podskupini (n=197) ispitivane populacije.

Stopa serozaštite*, stopa serokonverzije* i čimbenik serokonverzije** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u odraslih osoba izmjereni SRH analizom bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Studija V87P1 21 dan nakon 2. doze N=149	Studija V87P13 21 dan nakon 2. doze N=197
Stopa serozaštite (95%CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)
Stopa serokonverzije (95%CI)*	85% (78-90)	78% (72-84)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)**	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Studija V87P13 21 dan nakon 2. doze N=69	Studija V87P13 21 dan nakon 2. doze N=128
Polazni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²
Stopa serozaštite (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)
Stopa serokonverzije (95%CI)*	87% (77-94)	73% (65-81)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)**	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)

* izmjereno SRH analizom ≥25 mm²

** omjeri srednjih geometrijskih vrijednosti SRH-a

Rezultati mikroneutralizacijske analize (MN) na virus A/Vietnam/1194/2004 ukazuju na stopu serozaštite i serokonverzije u rasponu od 67% (60-74) do 85% (78-90), odnosno od 65% (58-72) do 83% (77-89). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Perzistencija protutijela nakon primarnog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena je HI, SRH i MN analizama. U usporedbi s razinama protutijela dobivenim 43. dana nakon dovršetka primarnog cijepljenja, razine protutijela 202. dana smanjile su se za 1/5 do 1/2 u odnosu na prethodne vrijednosti.

U kliničkom ispitivanju faze 2 (Studija V87P3) odrasli ispitanici u dobi od 18 do 65 godina koji su prije 6-8 godina prvi put cijepljeni s 2 doze H5N3 cjepiva /A/Duck/Singapore/97 adjuvantiranog s MF59 primili su 2 booster doze Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics. Rezultati SRH analize nakon prve doze, koji oponašaju primarno cijepljenje prepandemijskim cjepivom, povrhu još jedne heterologne booster doze, zadovoljili su sve CHMP-ove kriterije.

Starije osobe (>60 godina)

Stopa serozaštite*, stopa serokonverzije* i čimbenik serokonverzije** za anti-HA protutijela na H5N1 virus A/Vietnam/1194/2004 u ispitanika starijih od 60 godina (ograničen broj ispitanika bio je stariji od 70 godina) izmjereno SRH analizom i procijenjeni u dva klinička ispitivanja bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Studija V87P1 21 dan nakon 2. doze N=84	Studija V87P13 21 dan nakon 2. doze N=210
Stopa serozaštite (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)
Stopa serokonverzije (95%CI)*	70% (59-80)	63% (56-69)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)**	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Studija V87P13 21 dan nakon 2. doze N=66	Studija V87P13 21 dan nakon 2. doze N=143
Polazni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²
Stopa serozaštite (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)*	82% (70-90)	54% (45-62)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)**	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

* izmjereno SRH analizom ≥25 mm²

** omjeri srednjih geometrijskih vrijednosti SRH-a

Rezultati MN analize na virus A/Vietnam/1194/2004 ukazuju na stopu serozaštite i serokonverzije u rasponu od 57% (50-64) do 79% (68-87), odnosno od 55% (48-62) do 58% (47-69). Rezultati MN analize, slični rezultatima SRH analize, pokazali su snažan imunološki odgovor nakon dovršetka prve serije cijepljenja u populaciji starijih ispitanika.

Perzistencija protutijela nakon primarnog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena HI, SRH i MN analizama smanjila se od 1/2 do 1/5 njihove postvakinalne razine 202. dana u usporedbi s 43. danom nakon dovršetka primarnog cijepljenja procijenjeno HI, SRH i MN analizama. Do 50% starijih ispitanika cijepljenih Prepandemijskim cjepivom protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics imalo je serozaštitu šest mjeseci.

Treća (booster) doza Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics primijenjena je od 6 mjeseci nadalje nakon primarnog cijepljenja. Prikazani su rezultati SRH analize.

Stopa serozaštite*, stopa serokonverzije* i čimbenik serokonverzije** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izmjereni SRH analizom bili su sljedeći:

	Studija V87P1 odrasli booster nakon 2. doze	Studija V87P2 odrasli booster nakon 2. doze	Studija V87P1 starije osobe booster nakon 2. doze
SRH	N=71	N=13	N=38
Stopa serozaštite (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)*	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Čimbenik serokonverzije (95%CI)**	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* izmjereno SRH analizom $\geq 25 \text{ mm}^2$

** omjeri srednjih geometrijskih vrijednosti SRH-a

Postoji ograničeno iskustvo u starijih osoba.

- Dodatni podaci u odraslih osoba

a) Ukrižena reaktivnost

Stanoviti heterologni imunološki odgovor na viruse A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; linija 2.2) i A/H5N1/Indonesia (linija 2.1) bio je zamijećen i nakon drugog i nakon trećeg cijepljenja, ukazujući na ukriženu reaktivnost cjepiva linije 1 na sojeve linije 2.

Stopa serozaštite*, stopa serokonverzije* i čimbenik serokonverzije** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/turkey/Turkey/05 nakon 2. doze u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina, izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

	Anti-HA protutijelo	Studija V87P12 21 dan nakon 2. doze N=60	Studija V87P3 21 dan nakon 2. doze N=30	Studija V87P13 21 dan nakon 2. doze N=197
SRH	Stopa serozaštite (95%CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Stopa serokonverzije (95%CI)*	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Čimbenik serokonverzije(95%CI)**	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Stopa serozaštite (95%CI) [°]	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Stopa serokonverzije (95%CI) [°]	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Čimbenik serokonverzije (95%CI) ^{°°}	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* izmjereno SRH analizom $\geq 25 \text{ mm}^2$

** omjeri srednjih geometrijskih vrijednosti SRH-a

[°] izmjereno HI analizom ≥ 40

^{°°} omjeri srednjih geometrijskih vrijednosti HI-a

Rezultati MN analize za tri klinička ispitivanja u gornjoj tablici ukazali su na stopa serozaštite od virusa A/turkey/Turkey/05 u rasponu od 10% (2-27) do 39% (32-46) te stopa serokonverzije od 10% (2-27) do 36% (29-43). Rezultati MN analize pokazali su da je omjer srednjih geometrijskih vrijednosti (GMR) protiv virusa A/turkey/Turkey/05 u rasponu od 1,59 do 2,95.

b) Dugoročna imunološka memorija potaknuta booster-om

Samo jedno cijepljenje Prepandemijskim cjepivom protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) izazvalo je snažan i brz serološki odgovor u ispitanika koji su prije 6-8 godina prvi put cijepljeni s dvije doze različitog surogata cjepiva H5N koje je imalo istu formulaciju kao Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics, ali je koristilo soj H5N3.

c) Ispitivanje različitih rasporeda cijepljenja:

U kliničkom ispitivanju kojim su se procjenjivala 4 različita rasporeda cijepljenja u 240 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, gdje je druga doza primijenjena 1, 2, 3 ili 6 tjedana nakon prve doze Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics, kriteriji CHMP-a SRH analize ostvareni su u svim skupinama 3 tjedna nakon 2. cijepljenja. Veličina imunološkog odgovora bila je niža u skupini koja je primila 2. dozu nakon tjedan dana, a viša u skupinama gdje je interval bio duži.

• **Dostupni podaci u pedijatrijskoj populaciji**

Kliničko ispitivanje (Studija V87P6) provedeno je s H5N1 cjepivom adjuvantiranim s MF59C.1 u 471 djeteta u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Dvije doze Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics primijenjene su u razmaku od tri tjedna, a treća doza 12 mjeseci nakon prve doze. 3 tjedna nakon 2. cijepljenja (43. dan) sve dobne skupine (tj. 6-35 mjeseci, 3-8 godina i 9-17 godina) postigle su visoke razine protutijela na A/Vietnam/1194/2004 što je procijenjeno SRH i HI analizama, kako je prikazano u tablici u nastavku*. U ovom ispitivanju nisu zabilježeni ozbiljni neželjeni događaji povezani s cjepivom.

		Mala djeca (6-<36 mjeseci)	Djeca (3-<9 godina)	Adolescenti (9-<18 godina)
		N=134	N=91	N=89
HI	% seroprotekcije (95% CI) 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	omjer srednjih geometrijskih vrijednosti (GMR) 43. dan do 1. dan	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% serokonverzije (95% CI) 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
SRH		N=133	N=91	N=90
	% seroprotekcije (95% CI) 43. dan	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	GMR (95% CI) 43. dan do 1. dan	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% serokonverzije (95% CI) 43. dan	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

* U nedostatku kriterija CHMP-a koji se odnose na imunogenost u djece, kriteriji CHMP-a koji se odnose na imunogenost upotrijebljeni za procjenu cjepiva protiv sezonske gripe u odraslih osoba primijenjeni su na serološke podatke dobivene nakon cijepljenja djece.

Rezultati MN analize na virus A/Vietnam/1194/2004 ukazuju na stopu serozaštite od 99% (95%CI: 94-100), stopa serokonverzije u rasponu od 97% (95%CI: 91-99) do 99% (95%CI: 96-100) i omjer srednjih geometrijskih vrijednosti (GMR) u rasponu od 29 (95%CI: 25-35) do 50 (95%CI: 44-58).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u aktivnoj imunizaciji protiv podtipa H5N1 virusa influence A. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Podaci iz nekliničkih ispitivanja

Djelotvornost je procijenjena na modelu tvorova pokusom s virusom koji je homologan i heterologan sojevima cjepiva. Testirana su Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics koje je sadržavalo HA iz virusa A/Vietnam/1194/2004 (homologan ispitivanom soju) i H5N1 cjepivo poput Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics koje je sadržavalo hemaglutinin iz virusa poput A/turkey/Turkey/1/2005 (heterologan ispitivanom soju). Skupine od 8 tvorova primile su jednu (21. dan) ili dvije (0. i 21. dan) doze cjepiva koje je sadržavalo 3,75 ili 7,5 mikrograma antigena. Kontrolne životinje primile su samo adjuvans. Životinje su bile zaražene intranazalnim putem 42. dana s letalnom dozom virusa A/Vietnam/1203/04. Životinje su praćene 16-17 dana nakon pokusa kako bi se omogućila temeljita procjena progresije bolesti, uključujući vrijeme nastupa simptoma, mortalitet ili naknadni oporavak.

Sve životinje (100%) koje su primile 2 doze Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics bile su zaštićene, baš kao i 94% životinja koje su primile jednu dozu Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics. 87% životinja zaraženih virusom koji je heterologan soju cjepiva bilo je zaštićeno nakon 2 doze cjepiva, dok je jedna doza heterolognog cjepiva zaštitila 56% životinja. Sve kontrolne životinje uginule su unutar 7 dana od pokusa. Cijepljenje je zaštitilo životinje od letalnog izazova virusom homolognim i heterolognim cjepivu.

U sličnom ispitivanju, intranazalna primjena virusa bila je odgođena do otprilike 4 mjeseca nakon primjene druge doze cjepiva koja je sadržavala 3,75 ili 7,5 mikrograma antigena. U tom je ispitivanju 100% životinja bilo zaštićeno od homolognog virusa, a 81% životinja bilo je zaštićeno od heterolognog virusa. Cijepljenje je zaštitilo životinje od letalnog ishoda čak i kad je titar protutijela izmjeren HI bio nizak ili nemjerljiv.

Djelotvornost je također bila testirana pokusom s heterolognim virusom A/Indonesia/5/05. Skupine od 6 tvorova primile su jednu dozu cjepiva (21. dan) koje je sadržavalo 3,75 mikrograma antigena ili dvije doze cjepiva (0. i 21. dan) koje je sadržavalo 1,0 ili 3,75 mikrograma antigena (A/Vietnam/1194/2004). Letalna doza primijenjena je intratrahealnim putem 49. dana. Dvije doze cjepiva zaštitile su 92% životinja, a samo jedna doza cjepiva zaštitila je 50% životinja od virusa A/Indonesia/5/05. U usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primila adjuvans, u cijepljenim je skupinama smanjeno oštećenje pluća. U plućima je smanjen titar virusa kao i širenje virusa, što ukazuje na to da cijepljenje može smanjiti rizik od transmisije virusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o Prepandemijskom cjepivu protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics i sezonskom cjepivu protiv influence

koje sadrži adjuvans MF59C.1 ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne tolerancije, plodnosti ženki i reproduktivne i razvojne toksičnosti (do kraja razdoblja dojenja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid,
kalijev klorid,
kalijev dihidrogenfosfat,
natrijev hidrogenfosfat dihidrat,
magnezijev klorid heksahidrat,
kalcijev klorid dihidrat,
natrijev citrat,
citratna kiselina,
voda za injekcije.

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma).

Pakovanja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vizualno pregledajte suspenziju prije primjene. U slučaju da primijetite bilo kakve čestice i/ili neuobičajen izgled, cjepivo treba baciti.

Cjepivo treba ostaviti da dostigne sobnu temperaturu prije uporabe. Lagano protresti prije uporabe.

Neiskorišteno cjepivo i otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italija.

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

EU/1/10/657/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29. studenog 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ
ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ODOBRENJA**

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

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena
Italija

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italija

B. UVJETI ODOBRENJA

- **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I UPORABU LIJEKA ZADANI NOSITELJU ODOBRENJA**

Lijek se izdaje na recept.

- **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I DJELOTVORNU PRIMJENU LIJEKA**

Nije primjenjivo.

- **DRUGI UVJETI**

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav, prikazan u Modulu 1.8.1. odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

Plan upravljanja rizicima

Nositelj odobrenja se obvezuje provoditi ispitivanja i dodatne aktivnosti predviđene Farmakovigilancijskim planom, kako je dogovoreno verzijom 3 Plana upravljanja rizicima (RMP) prikazanoj u Modulu 1.8.2. Obrasca prijave za stavljanje gotovog lijeka u promet te sve daljnje dopune RMP-a dogovorene od strane CHMP.

Prema smjernicama CHMP za Sustave upravljanja rizicima za lijekove za humanu uporabu, svaka dopuna RMPa mora se podnijeti u isto vrijeme kao i odgovarajuće Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR).

Nadalje, nadopunjen RMP trebao bi biti dostavljen:

- Kada su primljene nove informacije koje mogu utjecati na važeći Sigurnosni profil lijeka, Farmakovigilancijski plan ili aktivnosti smanjenja rizika
- U roku od 60 dana od novih važnih saznanja (farmakovigilancijskih ili u sklopu minimalizacije rizika)
- Na traženje Europske agencije za lijekove

Podnošenje PSURa kad se Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics koristi tijekom pandemije influence:

Tijekom pandemijske situacije, učestalost podnošenja periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka predviđena člankom 24 Uredbe (EK) br.726/2004 neće biti primjerena za praćenje sigurnosti pandemijskog cjepiva za koje se očekuju visoke razine izlaganja u kratkom roku. Takva situacija zahtijeva brzo objavljivanje informacija o sigurnosti koje mogu imati najveće implikacije za ravnotežu između rizika i koristi u pandemiji. Promptna analiza skupnih informacija o sigurnosti, s obzirom na razmjer izloženosti, bit će ključna za regulatorne odluke i zaštitu populacije koja se cijepi. Nadalje, tijekom pandemije, resursi potrebni za dubinsku procjenu Periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka u formatu definiranom u Svesku 9a Pravilnika koji uređuje lijekove u Europskoj Uniji možda neće biti primjereni za brzu identifikaciju novog sigurnosnog pitanja.

Zbog toga će, čim se proglasi pandemija i upotrijebi prepandemijsko cjepivo, nositelj odobrenja podnositi češća pojednostavljena periodička izvješća o neškodljivosti lijeka u formatu i s učestalosti koji su definirani u "Preporukama CHMPa za Glavni plan upravljanja rizicima za cjepiva protiv gripe pripremljena od virusa koji mogu uzrokovati pandemiju, a namijenjena su za uporabu izvan konteksta glavnog dosjea" (EMA/49993/2008), te sve daljnje dopune plana.

Službeno puštanje serije lijeka u promet: u skladu s člankom 114 Direktive 2001/83/EC sa svim nadopunama, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)
Novartis Vaccines and Diagnostics suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna doza od 0,5 ml sadrži: **Djelatni sastojci:** površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza), umnoženi na jajima, soja:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-poput kojeg je korišten soj (NIBRG-14) 7,5 mikrograma
hemaglutinina

Adjuvans: MF59C.1 ulje koje sadrži skvalen, polisorbat 80 i sorbitantrioleat.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat
natrijev citrat
citratna kiselina
voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

1 napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 0,5 ml
10 napunjenih štrcaljki s jednokratnom dozom od 0,5 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Primjenjuje se intramuskularno u deltoidni mišić.
Upozorenje: ne injicirati u krvnu žilu ili u kožu.

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

Prije primjene cjepivo treba ostaviti da dosegne sobnu temperaturu. Lagano protresti prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE
--

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italija.

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/10/657/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/10/657/002 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za ne navođenje Braillea

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKOVANJE NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU
--

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1)
Cjepivo protiv influence H5N1
Primjena u mišić

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Lagano protresti prije primjene.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.
Novartis V&D S.r.l. - Italija

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: podaci za korisnika

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primati ovo cjepivo.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika.

U ovoj uputi:

1. Što je Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics i za što se koristi
2. Prije nego što primite Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics
3. Kako se Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics
6. Dodatne informacije

1. Što je prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) novartis vaccines and diagnostics i za što se koristi

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics je cjepivo za primjenu u odraslih osoba (u dobi od 18 do 60 godina) i starijih osoba (više od 60 godina). Namijenjeno je za primjenu prije ili tijekom sljedeće pandemije influence (gripe) radi sprečavanja gripe uzrokovane virusom tipa H5N1.

Pandemijska je gripa vrsta influence koja se javlja svakih nekoliko desetljeća i brzo se širi diljem svijeta. Simptomi pandemijske gripe slični su onima obične gripe, no mogu biti snažniji.

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

Kao i kod svih cjepiva, Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje su cijepljene.

2. Prije nego što primite prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) novartis vaccines and diagnostics

Ne smijete primiti Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics:

- ako ste već imali naglu, po život opasnu alergijsku reakciju na bilo koji sastojak Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics (sastojci su navedeni na kraju upute) ili na bilo koju tvar koja može biti prisutna u tragovima kako slijedi: jaje i pileće bjelancevine, ovalbumin, formaldehid, kanamicin i neomicin sulfat (antibiotici) ili cetiltrimetilamonijev

bromid (CTAB). Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip, nedostatak daha i oticanje lica ili jezika. Međutim, u pandemijskoj će situaciji možda biti potrebno da primite cjepivo, pod uvjetom da je odgovarajući medicinski tretman odmah dostupan u slučaju alergijske reakcije.

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primanja ovog cjepiva.

Budite posebno oprezni s Prepandemijskim cjepivom protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics:

- ako ste imali bilo koju alergijsku reakciju osim nagle, po život opasne alergijske reakcije na bilo koji sastojak cjepiva, na jaja i pileće bjelancevine, ovalbumin, formaldehid, kanamicin i neomicin sulfat (antibiotici) ili cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB) (pogledajte dio 6. Dodatne informacije);
- ako imate tešku infekciju uz visoku temperaturu (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vas, cijepljenje će vjerojatno biti odgođeno dok se ne budete osjećali bolje. Manja infekcija kao što je prehlada ne bi trebala biti problem, no Vaš bi Vas liječnik ili medicinska sestra trebali savjetovati možete li biti cijepljeni Prepandemijskim cjepivom protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics;
- ako ste podvrgnuti krvnim pretragama radi traženja dokaza o infekciji određenim virusima. U prvih nekoliko tjedana nakon cijepljenja Prepandemijskim cjepivom protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics nalazi tih pretraga možda neće biti točni. Recite liječniku koji zatraži te pretrage da ste nedavno primili Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics.
- u prisutnosti imunodefijencije Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics može se primijeniti, no možda neće doći do zaštitnog imunološkog odgovora.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate problema s krvarenjem ili ako lako dobijete modrice.

Nakon, ili čak i prije bilo kojeg uboda iglom može se javiti nesvjestica. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod prijašnjih injekcija.

U bilo kojem od navedenih slučajeva, **OBAVIJESTITE O TOME SVOG LIJEČNIKA ILI MEDICINSKU SESTRU**, jer cijepljenje možda neće biti preporučljivo ili će možda biti odgođeno.

Uzimanje drugih lijekova

Molimo recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Podaci dobiveni u odraslih osoba pokazali su da se Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics može primijeniti istodobno s neadjuvantiranim cjepivima protiv sezonske gripe, uz davanje injekcija u suprotne udove. U takvim slučajevima morate biti svjesni da bi nuspojave mogle biti pojačane.

Trudnoća i dojenje

Ograničeni podaci dobiveni su od žena koje su zatrudnjele tijekom kliničkih ispitivanja s Prepandemijskim cjepivom protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Vaš liječnik treba procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva ako ste trudni ili dojite. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Savjetujte se s liječnikom o tome trebate li primiti Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics. Recite svom liječniku ako dojite i držite se njegova savjeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava spomenutih u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) i manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi od 0,5 ml, tj. Zanimarive količine natrija i kalija.

3. Kako se prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) novartis vaccines and diagnostics primjenjuje

Vaš će liječnik ili medicinska sestra primijeniti cjepivo u skladu sa službenim preporukama. Cjepivo se injicira u mišić nadlaktice (deltoidni mišić). Cjepivo se nikad ne smije dati u krvnu žilu.

Odrasle i starije osobe (18 godina i stariji):

Daje se jedna doza od 0,5 ml. Drugu je dozu od 0,5 ml potrebno dati nakon razmaka od najmanje 3 tjedna.

Postoji ograničeno iskustvo u osoba starijih od 70 godina.

Primjena u djece

Postoji ograničeno iskustvo u djece u dobi od 6 mjeseci do 17 godina.

Vizualno pregledajte suspenziju prije primjene. U slučaju da primijetite bilo kakve čestice i/ili neuobičajen izgled, cjepivo treba baciti.

Prije primjene cjepivo treba ostaviti da dostigne sobnu temperaturu. Lagano protresti prije primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Nakon cijepjenja može doći do alergijskih reakcija, koje u rijetkim slučajevima mogu dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti, zbog čega za takve slučajeve imaju spremno hitno liječenje.

U kliničkim ispitivanjima s cjepivom, većina nuspojava bila je blage naravi i kratkog trajanja. Nuspojave su uglavnom slične onima povezanim s cjepivom protiv sezonske gripe.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku određena je prema sljedećem ustaljenom pravilu: vrlo često (javlja se kod više od 1 korisnika na 10) često (javlja se kod 1 do 10 korisnika na 100)

manje često (javlja se kod 1 do 10 korisnika na 1000)
rijetko (javlja se kod 1 do 10 korisnika na 10 000)
vrlo rijetko (javlja se kod manje od 1 korisnika na 10 000)

Niže navedene nuspojave zabilježene su uz primjenu Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics u kliničkim ispitivanjima u odraslih, uključujući starije osobe:

Vrlo često:

Bol, otvrdnuće kože na mjestu injiciranja, crvenilo na mjestu injiciranja, oteknuće na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, bol u mišićima, glavobolja, znojenje, umor.

Često:

Modrice na koži na mjestu injiciranja, vrućica i mučnina, općenito loše osjećanje i tresavica.

Manje često:

Simptomi nalik gripi.

Rijetko:

Konvulzije, oticanje oka i anafilaksija.

Ove nuspojave uglavnom nestaju bez liječenja u roku od 1 do 2 dana. Ako potraju, OBRATITE SE SVOM LIJEČNIKU.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u djece (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina)

Kliničko ispitivanje s istim cjepivom provedeno je u djece. Općenite nuspojave prijavljene vrlo često u dobnoj skupini od 6 do 35 mjeseci bile su crvenilo na mjestu injiciranja, bol u mišićima, razdražljivost i neuobičajena plačljivost. Vrlo često prijavljene reakcije u dobnoj skupini od 36 mjeseci do 17 godina bile su bol, glavobolja i umor.

Druge rijetke nuspojave primijećene nakon rutinske primjene:

Niže navedene nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja H1N1v cjepivom Focetria.

Generalizirane kožne reakcije uključujući svrbež, urtikariju (koprivnjaču), osip ili oticanje kože i sluznice.

Problemi s probavom poput mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu i proljeva.

Glavobolja, vrtoglavica, pospanost, nesvjestica.

Neurološki poremećaji poput jake probadajuće ili pulsirajuće boli duž jednog ili više živaca, trnci, grčevi i neuritis (upala živaca).

Otečeni limfni čvorovi, palpitacije, slabost, bol u udovima i kašalj.

Alergijske reakcije koje može pratiti nedostatak daha, piskanje ili zviždanje u plućima, oticanje grla ili koje dovode do opasnog smanjenja krvnog tlaka koji, ako se ne liječi, može dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti, zbog čega za takve slučajeve imaju spremno hitno liječenje.

Podaci za djecu i adolescente upućuju na nešto manji broj nuspojava nakon druge doze cjepiva, bez povećanja učestalosti vrućica.

Osim toga, niže navedene nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja cjepivima koja se rutinski daju svake godine radi sprječavanja gripe. Ove nuspojave mogu se pojaviti pri uporabi Prepandemijskog cjepiva protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Smanjen broj trombocita koji može dovesti do krvarenja ili nastanka modrica.

Vaskulitis (upala krvnih žila koja može prouzročiti kožni osip, bol u zglobovima i probleme s bubrezima) i eksudativni multiformni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije koja se pojavljuje kao odgovor na lijekove, infekcije ili bolest).
Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis (upala središnjeg živčanog sustava) i vrsta paralize koja se naziva Guillain Barréov sindrom.

Ako dođe do bilo koje od ovih nuspojava, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Ako se bilo koja nuspojava pogorša ili primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, obavijestite svog liječnika.

5. Kako čuvati prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) novartis vaccines and diagnostics

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Dodatne informacije

Što Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics sadrži

- Djelatna tvar:
Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-poput kojeg je korišten soj (NIBRG-14) 7,5 mikrograma**
po dozi od 0,5 ml
- * umnoženi na jajima
- ** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.
- Adjuvans MF59C.1:
Cjepivo sadrži 9,75 mg skvalena, 1,175 mg polisorbata 80 i 1,175 mg sorbitantrioleata u 0,5 ml.
- Drugi sastojci:
Drugi sastojci su: natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat, natrijev citrat, citratna kiselina i voda za injekcije.

Kako Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics izgleda i sadržaj pakovanja

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) Novartis Vaccines and Diagnostics je suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki. Suspenzija je mliječnobijela tekućina.

Isporučena je u napunjenoj štrcaljki spremnoj za uporabu koja sadrži jednokratnu dozu od 0,5 ml za injekciju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1

Siena, Italija.

Proizvođač

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria - 53018 Rosia

Sovicille (SI), Italija.

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

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA PREPORUKU IZMJENE UVJETA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) za cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) / cjepivo protiv prepandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

U skladu s ostalim cjepivima, ključne sigurnosne informacije uključuju upozorenje o reakcijama povezanim s anksioznošću (uključujući sinkopu, hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom) kao psihogeni odgovor na injekciju iglom. Ovo je upozorenje već navedeno u Sažetku opisa svojstava lijeka Foclivia. PRAC je zatražio da se slično upozorenje treba dodati u dio 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka Aflunov i Cjepiva protiv prepandemijske influence uz ovaj postupak ocjenjivanja PSUR-om. PRAC je također zatražio da se Upute za korisnike tih proizvoda ažuriraju na odgovarajući način.

Stoga, na temelju dostupnih podataka o cjepivu protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) / cjepivu protiv prepandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano), PRAC smatra da su promjene informacija o lijeku za cjepivo protiv prepandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) opravdane. CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je doino PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) / cjepivo protiv prepandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(lijekova) koji sadrže djelatne tvari cjepiva protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) / cjepiva protiv prepandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano) povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.