

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Prepandrix suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju.

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

fragmentirani virus influence, inaktiviran, koji sadrži antigen* koji odgovara soju:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrograma**

* umnožen na jajima

** hemaglutinin

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

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Cjepivo sadrži 5 mikrograma tiomersala (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju.

Suspenzija je bezbojna, blago opalescentna tekućina.

Emulzija je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija protiv virusa influence tipa A, podtipa H5N1.

Ova indikacija temelji se na podacima o imunogenosti, dobivenim na zdravim ispitanicima starijim od 18 godina, nakon primjene dviju doza cjepiva koje je sadržavalo sojeve podtipa H5N1 (vidjeti dio 5.1).

Prepandrix se mora primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe starije od 18 godina:

Jedna doza od 0,5 ml na odabrani datum.

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

Posebne populacije bolesnika:

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

Potpuni postupak cijepljenja cjepivom Prepandrix provodi se s dvije doze. Međutim, u slučaju službeno proglašene pandemije influence, osobe koje su ranije cijepljene s jednom ili dvije doze cjepiva Prepandrix koje sadrži antigene hemaglutinina (HA) iz različitih linija (engl: clade) istog podtipa influence kao i virus pandemijske influence, mogu primiti jednu dozu cjepiva Adjupanrix umjesto dvije doze koje su potrebne u prethodno necijepljenih pojedinaca.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Prepandrix u djece mlađe od 3 godine te u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti i imunogenosti primjene AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) te o primjeni pola doze cjepiva (tj. 1,875 µg hemaglutinina i pola količine adjuvansa AS03), na 0. i 21. dan u djece u dobi od 3 do 9 godina. Vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1.

Način primjene

Imunizacija se provodi intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u deltoidni mišić ili anterolateralni dio bedra (ovisno o mišićnoj masi).

Ako se daje dvostruka doza, injekcije se moraju dati u suprotne udove.

Za upute o miješanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktička reakcija (tj. životno ugrožavajuća) u anamnezi na bilo koji sastojak ovog cjepiva ili na tvari koje se u cjepivu nalaze u tragovima (jaja i pileći proteini, ovalbumin, formaldehid, gentamicin sulfat i natrijev deoksikolat). Vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 6.1.

Imunizaciju bolesnika s teškom febrilnom bolešću ili akutnim infekcijama treba odgoditi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

Prepandrix se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno.

Nema podataka o primjeni cjepiva Prepandrix supkutanim putem. Zbog toga zdravstveni radnici trebaju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva u osoba s trombocitopenijom ili drugim poremećajima s krvarenjem koji mogu biti kontraindikacija za primjenu intramuskularne injekcije, osim ako moguća korist nadilazi rizik od krvarenja.

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

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

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

Kao psihogeni odgovor na injekciju s iglom, nakon ili čak i prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (gubitka svijesti). Uz nju mogu se javiti razni neurološki znakovi poput prolaznog poremećaja vida, parestezija i toničko-kloničkih pokreta udova tijekom oporavka. Važno je postojanje utvrđene procedure kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestica.

Epidemiološka ispitivanja povezana s drugim cjepivom koje sadrži adjuvans AS03 (Pandemrix H1N1, koje se proizvodi na istom mjestu kao i Prepandrix), provedena u nekoliko europskih zemalja, pokazala su povećan rizik od narkolepsije, praćene katapleksijom ili bez nje, u cijepljenih u usporedbi s necijepljenim osobama. U djece/adolescenata (u dobi do 20 godina) ta su ispitivanja pokazala 1,4 do 8 dodatnih slučajeva na 100 000 cijepljenika. Dostupni epidemiološki podaci u odraslih osoba starijih od 20 godina pokazali su približno 1 dodatan slučaj na 100 000 cijepljenika. Ovi podaci upućuju na to da se povećan rizik smanjuje kako se povećava dob pri cijepljenju. Trenutno nema dokaza koji bi upućivali na moguću povezanost cjepiva Prepandrix s rizikom od narkolepsije.

Pedijatrijska populacija

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Imunološki odgovor može biti smanjen u bolesnika na imunosupresivnoj terapiji.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cjepiva Prepandrix tijekom trudnoće.

Cjepivo koje sadrži AS03 i hemaglutinine iz H1N1v je primijenjeno u žena u svakom trimestru trudnoće. Trenutno su ograničeni podaci o ishodima u više od 200 000 procijenjenih žena koje su cijepljene tijekom trudnoće. U prospektivnom kliničkom ispitivanju u kojem se pratilo više od 100 trudnoća nije zabilježen povećan rizik od nuspojava.

Ispitivanja na životinjama cjepiva Prepandrix koje sadrži A/Vietnam/1194/2004 nisu ukazala na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

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

Dojenje

Prepandrix se može primjenjivati kod žena koje doje.

Plodnost

Ne postoje podaci o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

U odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina, najčešće prijavljene nuspojave nakon cijepljenja bile su bol na mjestu injiciranja (76,6%), tupi bolovi u mišićima (46,8%), umor (43,6%), glavobolja (25,3%) i bolovi u zglobovima (13,5%).

U bolesnika starijih od 60 godina, najčešće prijavljena nuspojava nakon cijepljenja bila je bol na mjestu injiciranja (32,6%).

Vrste i učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima u kojima su ispitanici (N=201) primali Prepandrix koji sadrži 3,75 mikrograma HA/AS03 iz soja A/Indonesia/05/2005 (H5N1) bile su komparabilne onima navedenima u nastavku.

Popis nuspojava

Prijavljene nuspojave navedene su prema sljedećoj učestalosti:

Kategorije učestalosti su:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: limfadenopatija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: nesanica

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolje

Manje često: parestezije, somnolencija, omaglica

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: gastrointestinalni simptomi (poput proljeva, povraćanja, bola u abdomenu, mučnine)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: ekhimoza na mjestu injiciranja, pojačano znojenje

Manje često: pruritus, osip

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo često: artralgija, mialgija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Često: drhtanje, bolest nalik gripi, reakcije na mjestu injiciranja (poput topline, pruritusa)

Manje često: malaksalost

Nema podataka iz postmarketinškog praćenja nakon primjene cjepiva Preparrix.

Iz postmarketinškog iskustva s cjepivima koja sadrže AS03 i 3,75 µg H₁N₁ dobivenih od soja A/California/7/2009 (H1N1), prijavljene su sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava

Anafilaksija, alergijske reakcije

Poremećaji živčanog sustava

Febrilne konvulzije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Angioedem, generalizirane kožne reakcije, urtikarija

Uz to, u postmarketinškom praćenju inter pandemijskih trovalentnih cjepiva, prijavljene su sljedeće nuspojave:

Rijetko:

Neuralgija, prolazna trombocitopenija

Vrlo rijetko:

Vaskulitis s prolaznim zahvaćanjem bubrega.

Neurološki poremećaji poput encefalomijelitisa, neuritisa i Guillain Barréovog sindroma.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju (D-H5N1-009) procijenjena je reaktogenost u djece u dobi od 3 do 5, odnosno od 6 do 9 godina, koja su u razmaku od 21 dan primila ili dvije doze za odrasle (tj. 0,5 ml) ili dvije polovice doze za odrasle (tj. 0,25 ml) cjepiva spremnog protiv pandemijske influence (H5N1 A/Vietnam/1194/2004, proizvedeno u Dresdenu u Njemačkoj).

Nakon svake doze zamijećena je razlika u učestalosti lokalnih i općih praćenih nuspojava između pola doze za odrasle i cijele doze za odrasle. Primjena druge polovice doze ili cijele doze za odrasle nije pojačala reaktogenost, osim za stope općih simptoma koje su bile veće nakon druge doze, osobito stope vrućice u djece mlađe od 6 godina. Učestalost nuspojava prema dozi bila je sljedeća:

Nuspojave	3-5 godina		6-9 godina	
	Pola doze	Cijela doza	Pola doze	Cijela doza

otvrdnuće	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
bol	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
crvenilo	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
oticanje	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
vrućica (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
vrućica (>39°C)				
- učestalost prema dozi	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- učestalost prema ispitaniku	3,9%	10,2%	0%	14,3%
omamljenost	7,9%	13,4%	ND	ND
razdražljivost	7,9%	18,6%	ND	ND
gubitak apetita	6,9%	16,5%	ND	ND
drhtanje	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND=nije dostupno

U drugim kliničkim ispitivanjima u kojima su djeca u dobi od 6 mjeseci do 17 godina primila Prepandrix, primijećena je povećana učestalost nekih nuspojava (uključujući bol na mjestu injekcije, crvenilo i vrućicu) nakon primjene druge doze u djece mlađe od 6 godina.

Ovaj lijek sadrži tiomersal (organski spoj žive) kao konzervans što može uzrokovati reakcije osjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva protiv influence, ATK oznaka: J07BB02

Farmakodinamički učinci

Imunološki odgovor na A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

U kliničkom ispitivanju (Q-Pan-H5N1-001) u kojem su se primjenjivale dvije doze AS03-
adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/05/2005, na
0. i 21. dan kod 140 ispitanika u dobi od 18-60 godina, odgovor anti-HA protutijela bio je sljedeći:

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

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

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

³faktor serokonverzije: omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (eng. geometric mean titre (GMT)) nakon i prije cijepljenja.

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

U drugom ispitivanju, 49 ispitanika u dobi od 18-60 godina primilo je dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 μ g hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/05/2005, na 0. i 21. dan. Stopa serokonverzije anti-HA protutijela je 42. dana bila 98%, seroprotekcija je postignuta u svih ispitanika, a faktor serokonverzije bio je 88,6. Uz to, svi ispitanici imali su titar neutralizirajućih protutijela od najmanje 1:80.

Primjena AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 μ g HA dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju (D-Pan-H5N1-009), djeca u dobi 3 do 5 i 6 do 9 godina primila su dvije doze i to ili cijelu (0,5 ml) ili polovice doze (0,25 ml) AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 μ g hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) na 0. i 21. dan. Odgovor anti-HA antitijela 42. dana je bio sljedeći:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004			
	3 do 5 godina		6 do 9 godina	
	Pola doze N=49	Cijela doza N=44	Pola doze N=43	Cijela doza N=43
Stopa seroprotekcije ¹	95,9%	100%	100%	100%
Stopa serokonverzije ²	95,9%	100%	100%	100%
Faktor serokonverzije ³	78,5	191,3	108,1	176,7

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

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

³faktor serokonverzije: omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (eng. geometric mean titre (GMT)) nakon i prije cijepljenja.

Klinička važnost titra inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$ u djece nije poznata.

U ispitanika D-Pan-H5N1-009 praćena je postojanost imunološkog odgovora. Stope seroprotekcije 6, 12 i 24 mjeseca nakon cijepljenja su bile sljedeće:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004 3-5 godina					
	6 mjeseci nakon cijepljenja		12 mjeseci nakon cijepljenja		24 mjeseca nakon cijepljenja	
	Pola doze (N=50)	Cijela doza (N=29)	Pola doze (N=47)	Cijela doza (N=27)	Pola doze (N=27)	Cijela doza (N=26)
Stopa seroprotekcije ¹	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

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

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004 6-9 godina					
	6 mjeseci nakon cijepljenja		12 mjeseci nakon cijepljenja		24 mjeseca nakon cijepljenja	
	Pola doze (N=44)	Cijela doza (N=41)	Pola doze (N=37)	Cijela doza (N=35)	Pola doze (N=37)	Cijela doza (N=34)
Stopa seroprotekcije ¹	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

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

Na 42. dan, te nakon 6, 12 i 24 mjeseca, odgovori neutralizirajućih protutijela bili su sljedeći:

Neutralizirajuća protutijela u serumu	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004 3-5 godina					
	21 dan nakon 2. doze		6 mjeseci nakon cijepljenja	12 mjeseci nakon cijepljenja	24 mjeseca nakon cijepljenja	
	Pola doze N=47	Cijela doza N=42	Pola doze N=49	Pola doze N=47	Pola doze N=47	
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5	
Stopa serokonverzije ²	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%	
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	93,6%	95,7%	

¹geometrijska srednja vrijednost titra

²četverostruko povećanje titra neutralizirajućih protutijela u serumu

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

Neutralizirajuća protutijela u serumu	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004 6-9 godina					
	21 dan nakon 2. doze		6 mjeseci nakon cijepljenja	12 mjeseci nakon cijepljenja	24 mjeseca nakon cijepljenja	
	Pola doze N=42	Cijela doza N=42	Pola doze N=40	Pola doze N=36	Pola doze N=38	
GMT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5	
Stopa serokonverzije ²	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%	
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	86,1%	97,4%	

¹geometrijska srednja vrijednost titra

²četverostruko povećanje titra neutralizirajućih protutijela u serumu

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

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Prepandrix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s infekcijom influence uzrokovane sojem virusa influence sadržanog u cjepivu ili povezane sa sojem sadržanim u cjepivu. (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Imunološki odgovori križne reaktivnosti izazvani AS03-adjuvantiranim cjepivom koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Nakon primjene dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 µg HA dobivenog iz soja A/Indonesia/05/2005, na 0. i 21. dan kod 140 ispitanika u dobi od 18-60 godina, odgovor anti-HA protutijela na soj A/Vietnam/1194/2004 bio je sljedeći:

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

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

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

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

Na 180. dan stopa seroprotekcije bila je 13%.

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

Imunološki odgovori križne reaktivnosti izazvani AS03-adjuvantiranim cjepivom koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

U ispitanika u dobi od 3 do 5 i 6 do 9 godina koji su primili dvije doze i to ili dvije cijele doze ili dvije polovine doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), odgovori anti-HA protutijela na soj A/Indonesia/5/2005, na 42. dan, bili su sljedeći:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Indonesia/5/2005			
	3 do 5 godina		6 do 9 godina	
	Pola doze N=49	Cijela doza N=44	Pola doze N=43	Cijela doza N=43
Stopa seroprotekcije ¹	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Stopa serokonverzije ²	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Faktor serokonverzije ³	10,7	33,6	12,2	18,5

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

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

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

U ispitanika D-Pan-H5N1-009 praćena je postojanost imunološkog odgovora. Stope seroprotekcije u 6., 12. i 24. mjesecu bile su sljedeće:

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Indonesia/5/2005					
	3 do 5 godina					
	6. mjesec		12. mjesec		24. mjesec	
	Pola doze N=49	Cijela doza N=27	Pola doze N=47	Cijela doza N=27	Pola doze N=47	Cijela doza N=26
Stopa seroprotekcije ¹	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

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

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Indonesia/5/2005					
	6 do 9 godina					
	6. mjesec		12. mjesec		24. mjesec	
	Pola doze N=42	Cijela doza N=34	Pola doze N=36	Cijela doza N=35	Pola doze N=37	Cijela doza N=34
Stopa seroprotekcije ¹	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

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

Štoviše, u skupini djece koja su primila pola doze cjepiva, stopa postizanja titra neutralizirajućih protutijela iznad 1:80 ostala je visoka sve do 24 mjeseca nakon prve doze. Odgovori neutralizirajućih protutijela u serumu bili su sljedeći:

Neutralizirajuća protutijela u serumu	Imunološki odgovor na A/Indonesia/5/2005							
	3 do 5 godina				6 do 9 godina			
	42. dan N=46	6. mjesec N=48	12. mjesec N=47	24. mjesec N=47	42. dan N=42	6. mjesec N=40	12. mjesec N=35	24. mjesec N=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Stopa seropozitivnosti ²	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
$\geq 1:80$ ³	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

¹ geometrijska srednja vrijednost titra

² % ispitanika s titrom $\geq 1:80$

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

Alternativni rasporedi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U drugom kliničkom ispitivanju (D-Pan-H5N1-015), 39 ispitanika u dobi od 18-60 godina primili su dozu AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/5/2005 četrnaest mjeseci nakon što su primili dvije doze AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 i to na 0. i 21. dan. Stopa seroprotekcije prema A/Indonesia 21 dan nakon docjepljivanja bila je 92%, a 180. dana 69,2%.

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

Dodatne informacije

Pokazano je da su odgovori anti-HA i neutralizirajućih protutijela na soj A/Indonesia/05/2005 izazvani AS03-adjuvantiranim cjepivom koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz tog istog soja komparabilni imunološkom odgovoru na soj A/Vietnam/1194/2004 izazvanom AS03-adjuvantiranim cjepivom koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz tog istog soja. Stoga se podaci dobiveni s AS03-adjuvantiranim cjepivom koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 smatraju značajnim za korištenje AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Indonesia/05/2005.

U kliničkim ispitivanjima imunogenosti AS03-adjuvantiranog cjepiva koje sadrži 3,75 µg hemaglutinina dobivenog iz soja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) u ispitanika starosti od 18-60 godina, odgovori anti-hemaglutinin protutijela (anti-HA) bili su sljedeći:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

anti-HA protutijelo	Imunološki odgovor na A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 do 70 godina		71 do 80 godina		>80 godina	
	Jednostruka doza N=91	Dvostruka doza N=92	Jednostruka doza N=48	Dvostruka doza N=43	Jednostruka doza N=13	Dvostruka doza N=10
Stopa seroprotekcije ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Stopa serokonverzije ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Faktor serokonverzije ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

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

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

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

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

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

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

¹stopa seroprotekcije: udio ispitanika s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) ≥1:40

Uz to, 44,8% odnosno 56,1% ispitanika iz odgovarajućih doznih skupina imalo je četverostruki porast titra neutralizirajućih protutijela u serumu od 0. do 42. dana, a na 42. dan je 96,6% odnosno 100% ispitanika imalo titar od najmanje 1:80.

Dvanaest i 24 mjeseca nakon cijepljenja, titri neutralizirajućih antitijela bili su sljedeći:

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

¹geometrijska srednja vrijednost titra

²četverostruko povećanje titra neutralizirajućih protutijela u serumu

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

Podaci iz nekliničkih ispitivanja:

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

U svakom pokusu, četiri skupine po šest tvorova imunizirano je intramuskularno AS03-adjuvantiranim cjepivom koje sadrži hemaglutinin dobiven iz soja H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Doze od 15, 5, 1,7 ili 0,6 mikrograma hemaglutinina ispitivane su u pokusu homolognog opterećenja, a doze od 15, 7,5, 3,8 ili 1,75 mikrograma hemaglutinina u pokusu heterolognog opterećenja. Kontrolnu skupnu sačinjavali su tvorovi imunizirani samo s adjuvansom, cjepivom bez adjuvansa (15 mikrograma HA) ili s fiziološkom otopinom s fosfatnim puferom. Tvorovi su cijepljeni na 0. i 21. dan, a 49. dana intratrahealnim putem opterećeni su letalnom dozom H5N1/A/Vietnam/1194/04 ili heterolognim H5N1/A/Indonesia/5/05. Od životinja koje su primile cjepivo s adjuvansom, njih 87% bilo je zaštićeno od letalnog homolognog a njih 96% od letalnog heterolognog opterećenja. U usporedbi s kontrolnom

skupinom izlučivanje virusa u gornje dišne putove također je bilo smanjeno, ukazujući na smanjen rizik od prijenosa virusa. U kontrolnoj skupini bez adjuvansa, kao i u kontrolnoj skupini s adjuvansom, tri do četiri dana nakon opterećenja sve su životinje umrle ili morale biti eutanazirane jer su bile na umoru.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude temeljem konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne i toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, plodnosti ženki, embrio-fetalne i postnatalne toksičnosti (do kraja razdoblja laktacije). Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena su s cjepivom Prepandrix koji je sadržavao soj A/Vietnam/1194/2004.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bočica sa suspenzijom:

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

Bočica s emulzijom:

natrijev klorid (NaCl)
natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)
kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)
kalijev klorid (KCl)
voda za injekcije

Za adjuvanse, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon miješanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži:

- jedno pakiranje s 50 bočica (staklo tip I) od 2,5 ml suspenzije, s čepom (butil guma).
- dva pakiranja s 25 bočica (staklo tip I) od 2,5 ml emulzije, s čepom (butil guma).

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

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prepandrix sadrži dva spremnika:

Za suspenziju: višedozna bočica koja sadrži antigen,

Za emulziju: višedozna bočica koja sadrži adjuvans.

Prije primjene navedene dvije komponente trebaju se pomiješati.

Upute za miješanje i primjenu cjepiva:

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/08/453/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. svibnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. studenog 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

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**

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden
Njemačka

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će 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).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

PAKIRANJE KOJE SADRŽI 1 PAKIRANJE S 50 BOČICA SUSPENZIJE I 2 PAKIRANJA S 25 BOČICA EMULZIJE

1. NAZIV LIJEKA

Prepandrix suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju.

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

Fragmentirani virus influence, inaktiviran, sadrži antigen koji odgovara soju:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (PR8-IBCDC-RC2) 3,75 mikrograma*

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

* hemaglutinin

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

polisorbata 80

oktoksinol 10

tiomersal

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)

kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)

kalijev klorid (KCl)

magnezijev klorid (MgCl_2)

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju

50 bočica: suspenzija (antigen)

50 bočica: emulzija (adjuvans)

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.

Protresti prije primjene.

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Suspenziju i emulziju treba pomiješati prije primjene.

8. ROK VALJANOSTI

EXP: MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

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

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

EU/1/08/453/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

PAKIRANJE S 50 BOČICA SUSPENZIJE

1. NAZIV LIJEKA

Suspencija za emulziju za injekciju za Prepandrix
Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

fragmentirani virus influence, inaktivirani, sadrži antigen* koji odgovara:

3,75 mikrograma hemaglutinina/doza

*Antigen: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (PR8-IBCCDC RG2)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

polisorbat 80

oktoksinol 10

tiomersal

natrijev klorid

natrijev hidrogenfosfat

kalijev dihidrogenfosfat

kalijev klorid

magnezijev klorid

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspencija antigena za injekciju

50 bočica: suspencija

2,5 ml po bočici.

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu.

Protresti prije primjene.

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Suspenziju prije primjene treba miješati isključivo s emulzijom adjuvansa.

8. ROK VALJANOSTI

EXP: MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

GSK Biologicals, Rixensart - Belgija

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

EU/1/08/453/002

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

PAKIRANJE S 25 BOČICA S EMULZIJOM

1. NAZIV LIJEKA

Emulzija za emulziju za injekciju za Prepandrix

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Emulziju prije primjene treba miješati isključivo sa suspenzijom antigena.

8. ROK VALJANOSTI

EXP: MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

GSK Biologicals, Rixensart - Belgija

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

EU/1/08/453/002

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Suspencija antigena za Prepandrix
A/Indonesia/05/2005 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (PR8-IBCDC-RG2)
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pomiješati s emulzijom adjuvansa.

3. ROK VALJANOSTI

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

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

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

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

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Emulzija adjuvansa za Prepandrix
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pomiješati u suspenziju antigena.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI POZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

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

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Prepandrix suspenzija i emulzija za emulziju za injekciju

Prepandemijsko cjepivo protiv influence (H5N1) (fragmentirani virion, inaktivirano, adjuvantirano)

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Prepandrix i za što se koristi

Što je Prepandrix i za što se koristi

Prepandrix je cjepivo za primjenu u odraslih osoba starijih od 18 godina. Namijenjeno je za primjenu prije ili tijekom sljedeće pandemije influence (gripe) kako bi se spriječila gripa uzrokovana virusom podtipa H5N1.

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

Kako djeluje Prepandrix

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

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

2. Što morate znati prije nego primite Prepandrix

Prepandrix se ne smije primijeniti:

- ako ste ranije imali iznenadnu životno ugrožavajuću alergijsku reakciju na bilo koji sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6) ili na bilo koju tvar koja može biti prisutna u vrlo malim količinama, poput jaja i pilećih proteina, ovalbumina, formaldehida, gentamicinsulfata (antibiotik) ili natrijevog deoksikolata. Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip sa svrbežom, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika.
- ako imate ozbiljnu infekciju praćenu visokom temperaturom (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vas, cijepljenje će biti odgođeno dok se budete osjećali bolje. Manja infekcija poput prehlade ne bi trebala predstavljati problem, no liječnik će Vas savjetovati možete li se unatoč tome cijepiti cjepivom Prepandrix.

Nemojte primiti Prepandrix ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas.

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

Upozorenja i mjere opreza

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

- ako ste imali bilo koju alergijsku reakciju, izuzev iznenadne životno ugrožavajuće alergijske reakcije, na bilo koji sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6) ili na tiomersal, jaja i pileće proteine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinsulfat (antibiotik) ili natrijev deoksikolat.
- ako imate problema s imunološkim sustavom, s obzirom da bi tada reakcija na cjepivo mogla biti slaba.
- ako ćete obavljati krvnu pretragu kojom se dokazuje infekcija određenim virusima. U prvih nekoliko tjedana nakon cijepljenja cjepivom Prepandrix rezultati takvih pretraga mogu biti netočni. Recite liječniku koji zahtijeva navedene pretrage da ste nedavno primili Prepandrix.
- ako imate problema s krvarenjem ili lako dobivate modrice.

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

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

Djeca

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

Drugi lijekovi i Prepandrix

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

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

Prepandrix nije namijenjen za istodobnu primjenu s drugim cjepivima. Međutim, ako se istodobna primjena ne može izbjeći, drugo cjepivo treba primijeniti u drugu ruku. U takvim slučajevima nuspojave mogu biti ozbiljnije.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Pojedine nuspojave navedene u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu utjecati na Vašu sposobnost vožnje, korištenja alata ili upravljanja strojevima. Prije nego počnete s tim aktivnostima, najbolje je provjeriti kako Prepandrix djeluje na Vas.

Prepandrix sadrži tiomersal

Prepandrix sadrži tiomersal kao konzervans te postoji mogućnost da razvijete alergijsku reakciju na njega. Obavijestite liječnika o svojim poznatim alergijama.

Prepandrix sadrži natrij i kalij

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

3. Kako primjenjivati Prepandrix

- Osobe starije od 18 godina: primit ćete dvije doze cjepiva Prepandrix. Drugu dozu cjepiva treba primijeniti nakon razmaka od najmanje tri tjedna, a najviše dvanaest mjeseci nakon prve doze.
- Osobe starije od 80 godina: možda ćete primiti dvije dvostruke injekcije cjepiva Prepandrix. Prve dvije injekcije trebate primiti odabranog datuma, a druge dvije bi trebali dobiti po mogućnosti 3 tjedna nakon toga.

Primjena u djece

U kliničkom ispitivanju, djeca u dobi od 3 do 9 godina primila su ili dvije doze za odrasle (0,5 ml) ili dvije polovice doze za odrasle (0,25 ml) sličnog cjepiva koje je sadržavalo soj A/Vietnam/1194/2004. Vaš će liječnik donijeti odluku o dozi koja je prikladna za Vaše dijete.

Prepandrix će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.

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

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

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

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

Ostale nuspojave:

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

- osjećaj umora
- glavobolja
- bol, crvenilo, oticanje ili otvrdnuće na mjestu davanja injekcije
- vrućica
- bol u mišićima, bol u zglobovima

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- osjećaj topline, svrbež ili stvaranje modrica na mjestu davanja injekcije
- pojačano znojenje, drhtanje, simptomi nalik gripi
- otečene žlijezde na vratu, u pazusima ili preponama

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- trnci ili utrnulost šaka ili stopala
- osjećaj omaglice

- pospanost
- nesanica
- proljev, povraćanje, bol u trbuhu, mučnina
- svrbež, osip
- opće loše osjećanje

Dodatne nuspojave u djece

U kliničkom ispitivanju, djeca u dobi od 3 do 9 godina primala su ili dvije doze za odrasle (0,5 ml) ili dvije polovice doze za odrasle (0,25 ml) sličnog cjepiva koje je sadržavalo soj A/Vietnam/1194/2004. Učestalost nuspojava je bila niža u grupi djece koja su primila polovicu doze za odrasle. Neovisno o tome jesu li djeca primila pola doze ili cijelu dozu za odrasle, nije zabilježeno povećanje učestalosti, osim kod nekih nuspojava koje su se javljale češće nakon druge doze, što se osobito odnosi na učestalost vrućice u djece mlađe od 6 godina.

U drugim kliničkim ispitivanjima u kojima su djeca u dobi od 6 mjeseci do 17 godina primila Prepandrix, primijećena je povećana učestalost nekih nuspojava (uključujući bol na mjestu injekcije, crvenilo i vrućicu) nakon primjene druge doze u djece mlađe od 6 godina.

Niže navedene nuspojave su zabilježene s H1N1 cjepivima koja sadrže AS01. One se također mogu dogoditi s cjepivom Prepandrix. Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojave bilo koje od niže navedenih nuspojava:

- alergijske reakcije koje mogu rezultirati opasno niskim krvnim tlakom. ako ih se ne liječi, mogu dovesti do šoka. Liječnici znaju da se to može dogoditi i imaju pribor za hitnu intervenciju spreman za uporabu.
- napadaji
- generalizirane kožne reakcije uključujući urtikariju (koprivnjaču)

Niže navedene nuspojave su se pojavile nekoliko dana ili tjedana nakon cijepljenja s cjepivima koja se primjenjuju rutinski svake godine za sprječavanje gripe. Te nuspojave mogu se pojaviti i s cjepivom Prepandrix. Molimo odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojave bilo koje od niže navedenih nuspojava:

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

- tegobe s mozgom i živcima poput upale središnjeg živčanog sustava (encefalomijelitis), upale živaca (neuritis) ili poredene vrste paralize poznate kao „Guillain-Barréov sindrom“.
- upala krvnih žila (vaskulitis) koja može prouzročiti kožne osipe, bolove u zglobovima i tegobe s bubrezima

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- jaka probadajuća ili pulsirajuća bol uzduž jednog ili više živaca
- nizak broj trombocita. to može uzrokovati krvarenja ili stvaranje modrica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. 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 Prepandrix

Čuvajte ovo cjepivo izvan pogleda i dohvata djece.

Prije miješanja cjepiva:

Suspenciju i emulziju se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Nakon miješanja cjepiva:

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

Nikada nemojte nikakve lijekove 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 Prepandrix sadrži**

- **Djelatna tvar:**
fragmentirani virus influence, inaktivirani, sadrži antigen* koji odgovara soju:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) poput kojeg je korišten soj (PR8 HBCDC-RG2)
3,75 mikrograma** po dozi od 0,5ml

*umnožen na jajima
**izraženo u mikrogramima hemaglutinina
- **Adjuvans:**
Cjepivo sadrži „adjuvans“ AS03. Ovaj adjuvans sadrži skvalen (10,69 miligrama), DL- α -tokoferol (11,86 miligrama) i polisorbit 80 (4,86 miligrama). Adjuvansi se koriste radi poboljšanja odgovora tijela na cjepivo.
- **Drugi sastojci:**
Drugi sastojci su: polisorbit 80, oktaksinol 10, tiomersal, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, magnezijev klorid, voda za injekcije

Kako Prepandrix izgleda i sadržaj pakiranja

Suspencija je bezbojna, blago opalescentna tekućina.

Emulzija je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena tekućina.

Prije primjene cjepiva, dvije komponente moraju se međusobno pomiješati. Pripremljeno cjepivo je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena emulzija.

Jedno pakiranje cjepiva Prepandrix sadrži:

- jedno pakiranje s 50 bočica s 2,5 ml suspencije (antigen)
- dva pakiranja s 25 bočica s 2,5 ml emulzije (adjuvans)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Prepandrix sadrži dva spremnika:

Za suspenziju: višedozna bočica koja sadrži antigen,

Za emulziju: višedozna bočica koja sadrži adjuvans.

Prije primjene navedene dvije komponente trebaju se pomiješati.

Upute za miješanje i primjenu cjepiva:

1. Prije miješanja dvije komponente, emulziju (adjuvans) i suspenziju (antigen) treba zagrijati na sobnu temperaturu (najmanje 15 minuta); svaku bočicu treba protresti i vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od navedenog (uključujući i komadiće gume od čepa), bacite cjepivo.
2. Cjepivo se priprema tako da se pomoću štrcaljke od 5ml izvuče cijeli sadržaj bočice s adjuvansom i doda u bočicu s antigenom. Preporučuje se rabiti štrcaljku s iglom promjera 23-G. Međutim, ako ta veličina igle nije na raspolaganju, može se upotrijebiti igla promjera 21-G. Bočica koja sadrži adjuvans treba se držati u okomitom položaju gornjom stranom okrenuta prema dolje, kako bi se olakšalo izvlačenje cijelog sadržaja.
3. Nakon dodavanja adjuvansa u antigen, mješavinu treba dobro protresti. Pripremljeno cjepivo je bjelkasta do žućkasta mliječna homogena emulzija. U slučaju da primijetite nekakvo odstupanje od opisanog, bacite cjepivo.
4. Volumen cjepiva Prepandrix u bočici nakon miješanja iznosi najmanje 5 ml. Cjepivo treba primjenjivati sukladno preporučenom doziranju (vidjeti dio 3. „Kako se primjenjuje Prepandrix“).
5. Prije svake primjene, bočicu treba protresti i vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili promjenu fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od navedenog (uključujući i komadiće gume od čepa), bacite cjepivo.

6. Svaka doza cjepiva od 0,5 ml povuče se u štrcaljku za injekciju od 1 ml te se primjenjuje u mišić. Ne preporučuje se koristiti štrcaljku s iglom čiji je promjer veći od 23-G.
7. Nakon miješanja, cjepivo upotrijebite unutar 24 sata. Pripremljeno cjepivo može se čuvati ili u hladnjaku (2°C - 8°C) ili na sobnoj temperaturi koja ne prelazi 25°C. Ako se pripremljeno cjepivo čuva u hladnjaku, prije svake primjene treba pričekati da se zagrije na sobnu temperaturu (najmanje 15 minuta).

Cjepivo se ne smije primijeniti intravaskularno.

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

Lijek koji više nije odobren