

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Arepanrix szuszpenzió és emulzió emulziós injekcióhoz.
Pandémiás influenza (H1N1)v vakcina (split virion, inaktívált, adjuvánshoz kötött)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Összekeverés után, 1 adag (0,5 ml) tartalmaz:

Inaktívált, split influenza vírust, az alábbi antigén* összetétellel:

A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű törzs (X-179A) 3,75 mikrogramm**

* tojásan szaporított

** hemagglutinin

A vakcina megfelel az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásának és az Európai Unió pandémiás helyzetre vonatkozó határozatának.

Az AS03 adjuváns összetétele: szkvalén (10,69 milligramm), DL- α - tokoferol (11,86 milligramm) és poliszorbát 80 (4,86 milligramm).

A szuszpenziós és emulzió összekeverés után egy injekciós üvegben lévő többadagos vakcinát képez.
Az injekciós üvegenkénti adagok számát lásd 6.5 pont.

Segédanyagok: A vakcina 5 mikrogramm tiomerzált tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenzió és emulzió emulziós injekcióhoz.

A szuszpenzió áttetsző vagy törtfehér, opaleszkáló, kissé üledékes szuszpenzió.

Az emulzió fehéres, homogén folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Influenza profilaxisa, hivatalosan bejelentett pandémiás helyzetben (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A pandémiás influenza vakcinát a helyi Hivatalos Ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózisajánlások alapját a következők képezik:

- Egészséges egyénnel jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok, akik az Arepanrix (H1N1) egy adagját kapták,

- Egészséges egyénnel (köztük idősekkel) elvégzett klinikai vizsgálatok akik az A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ből származó, 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó Arepanrix (H1N1) változat két adagját kapták.

Továbbá:

- Egészséges egyénnel jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok, akik egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina egy vagy két adagját kapták.
- Egészséges egyénnel elvégzett klinikai vizsgálatok, akik egy másik eljárással gyártott, H5N1-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina két adagját kapták.

Bizonyos korcsoportokban kevés a klinikai vizsgálatokból származó adat (60-79 éves felnőttek és 10-17 éves gyermekek), nagyon kevés a klinikai vizsgálatokból származó adat (80 éves és idősebb felnőttek, 6 hónapos – 9 éves gyermekek), illetve egyáltalán nincs adat (6 hónapnál fiatalabb vagy 10-17 éves gyermekek) H5N1-ből vagy egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcinával, részletesen lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont.

18-60 éves felnőttek:

Egy 0,5 ml-es adag egy megválasztott időpontban.

Klinikai vizsgálatokban az Arepanrix (H1N1) beadása után három héttel nyert immungenitási adatok arra utalnak, hogy az egyszeri adag is hatásos lehet.

Ha második adagot is alkalmaznak, az első és a második adag között legalább három hétnek kell eltelnie.

Idősek (60 év felettiek)

Egy 0,5 ml-es adag egy megválasztott időpontban.

Klinikai vizsgálatokban egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina beadása után három héttel nyert immungenitási adatok arra utalnak, hogy az egyszeri adag is hatásos lehet.

Ha második adagot is alkalmaznak, az első és a második adag között legalább három hétnek kell eltelnie.

10 -17 éves korú gyerekek és serdülők

Klinikai vizsgálatokban egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina beadása után három héttel nyert immungenitási adatok arra utalnak, hogy a felnőtteknek szóló ajánlásban foglalt adagolást lehet követni.

6 hónapos - 9 éves korú gyermekek

Egy 0,25 ml-es adag egy megválasztott időpontban,

Korlátozott számú, 6-35 hónapos gyermek esetében egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina alkalmazása során nyert előzetes immungenitási adatok azt jelzik, hogy egy második, 0,25 ml-es adag három héttel későbbi beadása után további immunválasz alakul ki.

A második adag alkalmazásakor figyelembe kell venni a 4.4, 4.8 and 5.1 pontokban leírt információkat.

6 hónaposnál fiatalabb gyermekek.

A vakcina beadása ebben a korcsoportban jelenleg nem ajánlott.

Amennyiben a beteg első oltása Arepanrix-szal történt, célszerű a teljes oltási sorozatot Arepanrix-szal végezni (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Az immunizálást intramusculárisan adott injekcióval kell elvégezni, lehetőség szerint a deltoid izomba vagy (az izomtömegtől függően) a combizom anterolaterális régiójába kell beadni

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival, bármely segédanyagával vagy nyomokban előforduló maradványanyagaival ((tojás- és csirkefehérje, ovalbumin, formaldehid és nátrium deoxikolát) szembeni túlérzékenység következtében kialakult anafilaxiás (életet veszélyeztető) reakció a kórtörténetben. Amennyiben az oltást szükségesnek tartják, akkor szükség esetére az újraélesztéshez szükséges eszközöknek azonnal rendelkezésre kell állniuk.

Lásd 4.4 pont „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A készítményt különös óvatossággal kell beadni olyan személyeknek, akiknél ismert (az anafilaxiás reakciótól eltérő) túlérzékenységi reakció áll fenn a vakcina hatóanyagával vagy bármely segédanyagával, a tiomerzállal és a maradványanyagokkal (tojás- és csirkefehérje, ovalbumin, formaldehid és nátrium deoxikolát) szemben.

Mint minden parenterális vakcina beadásakor, mindig megfelelő gyógyszeres kezelésnek és orvosi felügyeletnek kell rendelkezésre állnia a vakcina beadását követően ritkán kialakuló anafilaxiás reakció ellátására.

Ha a pandémiás helyzet megengedi, súlyos lázas betegségben vagy akut fertőzésben szenvedő betegek esetében az immunizálást el kell halasztani.

Az Arepanrix semmilyen körülmények között sem adható be intravasculárisan.

Nincsenek adatok az Arepanrix subcutan alkalmazására vonatkozóan. Ezért az olyan a betegeknél, akiknél a thrombocytopenia vagy egyéb véralvadási zavar kontraindikálhatja az injekció intramuscularis beadását, az orvosoknak kell felmérniük a vakcina beadásával járó előnyöket és az esetleges kockázatokat, kivéve, ha a lehetséges előnyök meghaladják a vérzés kockázatát.

Nincs adat az AS03-adjuvánshoz kötött vakcina más típusú pre-pandémiás vagy pandémiás influenza oltóanyagok előtti vagy azt követő alkalmazásával kapcsolatban.

Endogén vagy iatrogén okból immunszupprimált betegeknél elégtelen lehet az immunválasz.

Nem minden oltottnál alakul ki protektív immunválasz (lásd 5.1 pont).

Nincsenek az Arepanrix-szal vagy egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcinával végzett klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági és immunogenitási adatok 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében. Kevés adat áll rendelkezésre egy klinikai vizsgálatból egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcinával 10-17 éves korú egészséges gyermekek esetében. Nagyon kevés adat áll rendelkezésre egy klinikai vizsgálatból egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó, HA-t tartalmazó AS03 adjuvánshoz kötött vakcinával 6-35 hónapos egészséges gyermekek tekintetében és kevés adat van egy másik eljárással gyártott, H5N1-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina változattal folytatott klinikai vizsgálatból 3-9 éves gyermekek esetében.

Három hét eltéréssel egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina két, 0,25 ml-es adagjával (a felnőtt adag fele) beoltott 6-35 hónapos gyerekek esetében nyert nagyon kevés adat (N=51) az injekció beadásának helyén fellépő reakciók és az általános tünetek előfordulási arányának növekedését jelzi (lásd 4.8 pont). Különösen a láz (hónaljbán mérve $\geq 38^{\circ}\text{C}$) aránya nőhet jelentősen a második adag után. Éppen ezért kisgyermekeknél (kb. 6 éves korig) minden oltás után javasolt a hőmérséklet figyelése és a láz csillapítása (pl. lázcsillapítók alkalmazása, ha a beteg állapota szükségessé teszi).

Egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcinával folytatott klinikai vizsgálatokból kevés adat áll rendelkezésre 60 éves és idősebb felnőttek tekintetében, és nagyon kevés adat áll rendelkezésre 80 évesnél idősebb felnőttek tekintetében.

Nem állnak rendelkezésre olyan biztonságossági, immunogenitási vagy hatásossági adatok, amelyek alátámasztanák az Arepanrix más H1N1 pandemiás vakcinákkal történő felcserélhetőségét.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina és egy adjuvánshoz nem kötött, szezonális influenza vakcina (Fluarix, egy split virion vakcina) együttdadása során szerzett adatok 60 évnél idősebb, egészséges felnőttek esetén nem utalnak jelentős interferenciára a H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcinára adott immunválaszban. A Fluarix-ra adott immunválasz kielégítő volt. Az együttes alkalmazás nem járt nagyobb számú lokális vagy szisztémás reakcióval, mint az önmagában adott H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina esetén.

Ezért az adatok azt jelzik, hogy az Arepanrix adható együtt nem adjuvált szezonális influenza oltóanyagokkal (az injekciókat az ellentétes végtagokba kell beadni).

Egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina előtt három héttel beadott adjuvánshoz nem kötött, szezonális influenza vakcina (Fluarix, egy split virion vakcina) alkalmazása során nyert adatok 60 évnél idősebb, egészséges felnőttek esetén nem utalnak jelentős interferenciára a H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcinára adott immunválaszban. Ebből következik, hogy az adatok szerint az Arepanrix beadható három héttel egy adjuvánshoz nem kötött, szezonális influenza vakcina alkalmazása után.

Az Arepanrix más vakcinákkal történő együttes alkalmazását illetően nincs adat.

Amennyiben mégis mérlegelendő más védőoltással történő együttes adása, akkor az immunizációt különböző végtagokon kell elvégezni. Figyelembe kell venni, hogy a mellékhatások intenzívebbek lehetnek.

Immunszuppresszív kezelésben részesülő betegnél az immunválasz csökkent mértékű lehet.

Az influenza vakcina beadását követően a humán immundeficiencia vírus (HIV-1), a hepatitis C és különösen a HTLV-1 elleni antitestek kimutatására alkalmazott, ELISA módszerrel végzett szerológiai tesztek álpozitív eredményt adhatnak. Ilyen esetekben a Western blot teszt negatív. Ezek az átmeneti álpozitív reakciók feltehetőleg a vakcina által kiváltott IgM-termelésnek tulajdoníthatóak.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az Arepanrix tekintetében. A különböző inaktivált, nem adjuvánshoz kötött szezonális vakcinák terhes nőknek történő adásából származó adatok nem utalnak az fejlődési rendellenességre vagy foetalis vagy neonatalis toxicitásra.

Arepanrix-szal végzett állatkísérletek nem utalnak reprodukciós toxicitásra (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az Arepanrix terhes nőknél történő alkalmazását szükségszerűnek tartják, akkor a hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni.

Az Arepanrix alkalmazható szoptató nőknél.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány, a 4.8 pontban felsorolt mellékhatás befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek használatához szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

- Klinikai vizsgálatok

A jelentett mellékhatásokat az alábbi előfordulási gyakoriságok szerint csoportosították:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\,000$)

Az alábbi mellékhatások előfordulási gyakoriságát klinikai vizsgálatokban közel 4500 olyan 18 éves vagy 18 év feletti személyen értékelték, akik az A/Indonesiá/5/2005 (H5N1)-ből származó, 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó Arepanrix változatot kapták.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: lymphadenopathia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: álmatlanság

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás

Nem gyakori: szédülés, paraesthesia

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: vertigo

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: nehézlégzés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger, hasmenés

Nem gyakori: hasi fájdalom, hányás, dyspepsia, gyomorbántalmak)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: izzadás

Nem gyakori: pruritus, bőrkürités

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: ízületi fájdalmak, izomfájdalmak,

Nem gyakori: hátfájás, merev izmok, nyaki fájdalom, izomgörcsök, fájdalom a végtagokban

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: fájdalom az injekció beadása helyén, fáradtság

Gyakori: bőrpír az injekció beadása helyén, duzzanat az injekció beadása helyén, láz, hidegrázás

Nem gyakori: reakciók az injekció beadása helyén (véraláfutás, induratio, viszketés, melegség), asthenia, mellkasi fájdalom, rossz közérzet

További immunogenitási adatok állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatokból, melyekben különböző életkorú egészséges alanyok, 6 hónapos kortól egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó AS03 adjuvánsához kötött vakcinát kaptak. Az adatok az alábbiak:

Felnőttek

Egy klinikai vizsgálatban egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina első adagjának reaktogenitását értékelték 18-60 éves (N=120) és 60 évnél idősebb (N=120) egészséges felnőtteknél. A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a korcsoportok között, kivéve a bőrpírt (gyakoribb volt a 60 évnél idősebeknél), a hidegrázást és az izzadást (gyakoribb volt a 18-60 éves egyéneknél).

Egy másik klinikai vizsgálatban, ahol a reaktogenitást olyan 18-60 éves egészséges felnőtteknél értékelték, akik egy másik eljárással gyártott H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó AS03 adjuvánsához kötött vakcina két 0,5 ml adagját kapták (21 nap eltéréssel) a második adag után gyakoribbá váltak az általános tünetek (úgy mint fáradtság, fejfájás, izomfájdalmak, hidegrázás, izzadás és láz) az első adaghoz képest.

10-17 éves gyermekek:

Egy további klinikai vizsgálatban, melyben a reaktogenitást olyan 10 to 17 éves gyerekeknél értékelték, akik egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina két 0,5 ml-es adagját kapták (21 nap eltéréssel), a második adag után nem észlelték a reaktogenitás fokozódását. Gyomor- és bélrendszeri tünetekről és hidegrázásról gyakrabban számoltak be, mint azokban a vizsgálatokban, melyeket egy másik eljárással gyártott, H5N-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcinával folytattak.

3 - 9 év közötti gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban a reaktogenitást olyan, 3 és 5 év, illetve 6 és 9 év közötti gyermekeknél értékelték akik egy másik eljárással gyártott, H1N1-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina fél felnőtt adagját (0,25 ml) kapták. A mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat mutatja be:

Mellékhatások	3-5 év	6-9 év
Fájdalom	60.0%	63.1%
Bőrpír	26.7%	23.1%
Duzzanat	21.7%	23.1%
Hiegrázás	13.3%	10.8%
Izzadás	10.0%	6.2%
Láz >38°C	10.0%	4.6%
Láz >39°C	1.7%	0.0%
Hasmenés	5.0%	NA
Álmosság	23.3%	NA
Inerlékenység	20.0%	NA
Étvágytalanság	20.0%	NA
Arthralgia	NA	15.4%
Myalgia	NA	16.9%
Fáradtság	NA	27.7%
Gastrointestinalis	NA	13.8%
Fejfájás	NA	21.5%

NA= nincs adat

Jelenleg nincs adat a reaktogenitás tekintetében egy másik eljárással gyártott, H1N1-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina második fél felnőtt (0,25 ml) adagjának alkalmazása után 3 és 9 év közötti gyermekeknél. Azonban egy másik klinikai vizsgálatban, melyben a reaktogenitást olyan 3 és 9 év közötti gyermekeknél értékelték akik egy másik eljárással gyártott, H1N1-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánsához kötött vakcina két felnőtt adagját (0,5 ml) kapták (21 nap eltéréssel), a beadás helyén fellépő reakciók és az általános tünetek gyakorisága magasabb volt a második adag után, az első adaghoz képest.

6-35 hónapos gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban, melyben a reaktogenitást olyan 6-35 hónapos gyermekeknél értékelték, akik egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina két fél felnőtt adagját (0,25 ml) kaptak (21 nap eltéréssel), a beadás helyén fellépő reakciók és az általános tünetek gyakorisága magasabb volt a második adag után, az első adaghoz képest, különös tekintettel a hónaljban mért lázra ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Az alábbi mellékhatások adagonkénti előfordulási gyakorisága a következő volt:

Mellékhatások	1. adag után	2. adag után
Fájdalom	31,4%	41,2%
Bőrpír	19,6%	29,4%
Duzzanat	15,7%	23,5%
Láz ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) hónaljban mérve	5,9%	43,1%
Láz ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0%	3,9%
Álmoság	7,8%	35,3%
Ingerlékenység	21,6%	37,3%
Étvágytalanság	9,8%	39,2%

Értékelték a reaktogenitást olyan, 18-60 év közötti egészséges felnőtteknél is, akik vagy az Arepanrix (H1N1) (N=167) vagy egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina egy 0,5 ml-es adagját kapták (N=167). A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a két csoportban.

- A forgalomba hozatalt követő (posztmarketing) mellékhatás-figyelés:

Másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcina

A klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokon kívül, a forgalomba hozatalt követően a következő mellékhatásokról számoltak be egy másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcinával:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Anafilaxa, allergiás reakciók

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Lázgörcs

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Angioödéma, generalizált bőrreakciók, urticaria

Interpandémiás trivalens vakcinák

A forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelés során a következő nemkívánatos reakciókat is jelentették az interpandémiás, trivalens vakcinák alkalmazása esetén:

Ritka:

Neuralgia, átmeneti thrombocytopenia.

Nagyon ritka:

Vasculitis átmeneti veseérintettséggel.

Neurológiai kórképek, úgy mint encephalomyelitis, neuritis és Guillain-Barré szindróma.

Ez a gyógyszerkészítmény tiomerzált (szerves higanyvegyület) tartalmaz tartósítószerként, ezért túlérzékenységi reakció előfordulhat (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Influenza vakcina, ATC kód: J07BB02

Ez a gyógyszer ún. „feltételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden, a gyógyszerrel kapcsolatban rendelkezésére bocsátott új információt rendszeresen felülvizsgál és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Egy, az Arepanrix (H1N1)-gyel végzett klinikai vizsgálatból kevés biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre egyetlen, 0,5 ml-es adag alkalmazása után három héttel a 18-60 éves egészséges felnőttek esetében.

Másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcinával végzett klinikai vizsgálatokból jelenleg:

- korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre három héttel egy adag alkalmazása után 18-79 év közötti egészséges felnőttek esetében.
- korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre két adag alkalmazása után 18-60 év közötti egészséges felnőttek esetében.
- nagyon korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre három héttel egy adag alkalmazása után 80 évnél idősebb egészséges felnőttek esetében.
- korlátozott biztonságossági adat áll rendelkezésre három héttel egy 0,25 ml vagy 0,5 ml adag alkalmazása után 10-17 éves egészséges gyermekek esetében.
- korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre egy 0,25 ml vagy két 0,5 ml adag alkalmazása után 10-17 éves egészséges gyermekek esetében.
- nagyon korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre egy fél felnőtt adag (0,25 ml) alkalmazása után 3-9 éves egészséges gyermekek esetében.
- nagyon korlátozott biztonságossági és immunogenitási adat áll rendelkezésre három héttel egy fél felnőtt adag (0,25 ml) alkalmazása után 6-35 hónapos egészséges gyermekek esetében.

Az A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ből származó, 3,75 µg HA-t tartalmazó Arepanrix változattal folytatott klinikai vizsgálatok további biztonságossági és immunogenitási adatokat biztosítanak az egészséges felnőttekre vonatkozóan, az időseket is beleértve.

Az Arepanrix (H1N1)-re adott immunválasz 18-60 éves felnőtteknél:

Az Arepanrix (H1N1) (N=167) és egy másik eljárással gyártott H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó AS03 adjuvánshoz kötött vakcina (N=167) immunogenitását értékelő klinikai vizsgálatban a 18-60 év közötti egészséges vizsgálati személyeknél az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok 21 nappal az első adag után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz	
	Arepanrix (H1N1) N=164)	Másik eljárással gyártott H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó AS03 adjuvánshoz kötött vakcina (N=164)

Szeroprotekciós arány ¹	100%	97,6%
Szerokonverziós arány ²	97,6%	93,9%
Szerokonverziós faktor ³	41,5	32,0

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI) -titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

Másik eljárással gyártott, H1N1v-ből származó HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánshoz kötött vakcinára adott immunválasz:

18-60 éves felnőttek

Az immunogenitást 18-60 év közötti egészséges vizsgálati személyeknél értékelő két klinikai vizsgálatban (D-Pan H1N1-007 és D-Pan H1N1-008) az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok az alábbiak voltak

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 nappal az 1. adag után		21 nappal a 2. adag után		21 nappal az 1. adag után	
	Az összes bevont alany N=60 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=37 [95% CI]	Az összes bevont alany N=59 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=37 [95% CI]	Az összes bevont alany N=120 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=76 [95% CI]
Szeroprotekciós arány ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Szerokonverziós arány ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Szerokonverziós faktor ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

Idősek (60 év felett)

A D-Pan H1N1-008 vizsgálat az immunogenitását értékelte 60 évnél idősebb (61-70, 71-80 és 80 év feletti csoportosításban) egészséges vizsgálati személyekben (N=120). Az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok 21 nappal az első adag után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz					
	61-70 év		71-80 év		80 év felett	
	Az összes bevont alany N=75 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=43 [95% CI]	Az összes bevont alany N=40 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=23 [95% CI]	Az összes bevont alany N=5 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=3 [95% CI]
Szeroprotekciós arány ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Szerokonverziós arány ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Szerokonverziós faktor ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

10-17 év közötti gyermekek

Két klinikai vizsgálatban értékelték a fél adag (0,25 ml) és az egész felnőtt adag (0,5 ml) immunogenitását 10 - 17 éves egészséges gyermekeknél. Az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag válaszok 21 nappal az első adag után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz			
	Fél adag		Egész adag	
	Az összes bevont alany N=58 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=38 [95% CI]	Az összes bevont alany N=97 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=61 [95% CI]
Szeroprotekciós arány ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Szerokonverziós arány ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Szerokonverziós faktor ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

3-9 éves gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban, melyben 3 - 9 éves gyermekek az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusból származó, 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó, AS03 adjuvánszhoz kötött vakcina felnőtt fél

adagját kapták (0.25 ml), az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag válaszok 21 nappal az első adag után a következők voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz			
	3-5 év		6-9 év	
	Az összes bevont alany N=30 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=27 [95% CI]	Az összes bevont alany N=30 [95% CI]	Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=29 [95% CI]
Szeroprotekciós arány ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Szerokonverziós arány ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Szerokonverziós faktor ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

6-35 hónapos gyermekek

Egy 6 - 35 hónapos egészséges gyermekekkel folytatott klinikai vizsgálatban (6-11, 12-23 és 24-35 hónapos csoportosításban) az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok 21 nappal az első és a második fél felnőtt adag (0,25 ml) után az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/California/7/2009 (H1N1)v-szerű vírusra adott immunválasz						
	6-11 hónap			12-23 hónap ⁴		24-35 hónap ⁴	
	1. adag után	2. adag után	1. adag után	1. adag után	2. adag után	1. adag után	2. adag után
	Az összes bevont alany N=17 [95% CI]		Az oltást megelőzően szeronegatív alanyok N=14 [95% CI]	Az összes bevont alany N=17 [95% CI]		Az összes bevont alany N=16 [95% CI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Szeroprotekciós arány ¹	100% [80,5; 100]	100% [80,5; 100]	100% [76,8;100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Szerokonverziós arány ²	94,1% [71,3; 99,9]	100% [80,5; 100]	100% [76,8;100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Szerokonverziós faktor ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a haemagglutináció-gátlás (HI)-titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer-emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs geometriai átlagtiter (GMT) és a prevakcinációs GMT hányadosa.

⁴ az oltást megelőzően valamennyi alany szeronegatív

A $\geq 1:40$ haemagglutináció-gátlás (HI) -titer klinikai relevanciája gyermekeknél nem ismert.

Harminchat, 6-35 hónapos vizsgálati alany alcsoport-elemzésekor a vizsgálati alanyok 80,6%-ánál (12, 6-11 hónapos alany 66,7%-ánál, 12, 12-23 hónapos alany 91,7%-ánál és 12, 24-35 hónapos alany 83,3%-ánál) a neutralizáló ellenanyagok 4-szeres emelkedése volt megfigyelhető a szérumban, 21 nappal az első adag után.

Az A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ből származó 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó Arepanrix változatra adott immunválasz

Az A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ből származó 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó Arepanrix verzió immunogenitását három klinikai vizsgálatban értékelték 18 évet betöltött vizsgálati személyeknél, a 0. és a 21. napon történő alkalmazást követően.

Egy megegyezőségi vizsgálatban az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok huszonegy nappal és hat hónappal a második adag után a következők voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/Indonesia/5/2005-tel szemben adott immunválasz			
	18-60 év		>60 év	
	42. nap N=1,488	180. nap N=353	42. nap N=479	180. nap N=104
Szeroprotekciós arány ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Szerokonverziós arány ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Szerokonverziós faktor ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a HI titer $\geq 1:40$;

² szerokonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeropozitívak voltak és a titer emelkedésük 4-szeres volt;

³ szerokonverziós faktor: a posztvakcinációs GMT és a prevakcinációs GMT hányadosa

A második dózis után huszonegy nappal a neutralizáló ellenanyag-titer 4-szeres emelkedése volt megfigyelhető a szérumban az A/Indonesia/5/2005-tel szemben a 18-60 év közötti felnőttek 94,4%-ánál és a 60 évesnél idősebb vizsgálati személyek 80,4%-ánál.

Egy másik klinikai vizsgálatban az anti-haemagglutinin (anti-HA) ellenanyag-válaszok a 18-64 év közötti felnőttek esetében az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/Indonesia/5/2005-tel szemben adott immunválasz		
	21. nap N=145	42. nap N=145	180. nap N=141
Szeroprotekciós arány ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Szerokonverziós arány ²	42,1%	97,2%	54,6%
Szerokonverziós faktor ³	4,5	92,9	5,6

¹ szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a HI titer $\geq 1:40$;

²szekonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeronpozitívak voltak és a titer emelkedésük 4-szeres volt;

³szekonverziós faktor: a posztvakcinációs GMT és a prevakcinációs GMT hányadosa

Az A/Indonesia/5/2005-tel szembeni neutralizáló ellenanyag-titer 4-szeres emelkedése volt megfigyelhető a szérumban a vizsgálati személyek 76,6%-ánál a 21. napon, a vizsgálati személyek 97,9%-ánál a 42. napon és a vizsgálati személyek 91,5%-ánál a 180. napon.

Az A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ből származó 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó Arepanrix verzió által kiváltott kereszt-reakciós immunválasz:

Egy megegyezőségi vizsgálatban az A/Vietnam/1194/2004-gyel szembeni neutralizáló ellenanyag-titer 4-szeres emelkedése volt megfigyelhető a szérumban a 18-60 év közötti vizsgálati személyek 65,5%-ánál és a 60 évesnél idősebb vizsgálati személyek 24,1%-ánál.

Egy másik klinikai vizsgálatban az A/Vietnam/1194/2004-re adott anti-HA válaszok az A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ből származó 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó Arepanrix verzió alkalmazását követően az alábbiak voltak:

anti-HA ellenanyag	Az A/Vietnam/1194/2004-gyel szemben adott immunválasz		
	21. nap N=145	42. nap N=145	180. nap N=141
Szeroprotekciós arány ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Szerokonverziós arány ²	13,1%	62,1%	9,2%
Szerokonverziós faktor ³	1,9	7,6	1,7

¹szeroprotekciós arány: azon személyek aránya, akiknél a HI titer $\geq 1:40$;

²szekonverziós arány: azon személyek aránya, akik az oltást megelőzően szeronegatívak voltak és protektív posztvakcinációs titerük $\geq 1:40$ volt, vagy azok, akik az oltást megelőzően szeronpozitívak voltak és a titer emelkedésük 4-szeres volt;

³szekonverziós faktor: a posztvakcinációs GMT és a prevakcinációs GMT hányadosa

Az A/Vietnam/1194/2004-gyel szembeni neutralizáló ellenanyag-titer 4-szeres emelkedése volt megfigyelhető a szérumban a vizsgálati személyek 44,7%-ánál a 21. napon, a vizsgálati személyek 53,2%-ánál a 42. napon és a vizsgálati személyek 38,3%-ánál a 180. napon.

Nem-klinikai vizsgálatból származó információk

A homológ és heterológ vakcina törzsekkel szembeni védelmet kiváltó képességet nem-klinikai vizsgálatokban, az A/Indonesia/05/05 (H5N1) vakcinával vadászgörény provokációs modelleken értékelték.

- Homológ pandémiás H5N1 törzsszel (A/Indonesia/5/05) történő provokálás

Ebben a protekciós vizsgálatban a vadászgörényeket (hat görény/csoport) intramuscularisan immunizálták az AS03 standard adagjához vagy fél adagjához adszorbeált H5N1 antigén három különböző dózist (7,5, 3,8 and 1,9 μg HA antigén) tartalmazó vakcina jelölttel. A kontroll-csoportban önmagában az adjuvánssal vagy nem adjuvánshoz kötött (7,5 mikrogramm HA-t tartalmazó) vakcinával oltott vadászgörények voltak. A nem adjuvált H5N1 influenza vakcinával immunizált vadászgörények nem voltak védettek az elpusztulástól, és a tüdő virusterheltsége, valamint a felső légutakba történő vírusürítés esetükben hasonló volt ahhoz, amit az önmagában csak az adjuvánssal immunizált állatoknál figyeltek meg. Ezzel szemben az AS03 adjuvánssal kombinált H5N1 különböző adagjai védelmet biztosítottak a mortalitással szemben, és csökkentették egy homológ vad típusú H5N1 vírussal történő intra-trachealis provokáció utáni vírusürítést. Szerológiai vizsgálatok közvetlen kapcsolatot jeleztek a vakcinák indukálta HI és a neutralizáló ellenanyag-titerek között a védettséget szerzett állatokban az antigénhez és az adjuváns kontrollokhoz képest.

- Heterológ pandémiás H5N1 törzzsel (A/Hong Kong/156/97) történő provokálás

Ebben a vizsgálatban a vadászgörényeket (hat görény/csoport) intramuscularisan immunizálták az AS03 fél adagjához adszorbeált H5N1 antigén négy különböző dózisát (3,75, 1,5, 0,6 and 0,24 µg HA antigén) tartalmazó vakcina jelölttel. Emellett, az egyik, hat vadászgörényből álló csoportot egy olyan oltóanyaggal oltották be, amely 3,75 µg H5N1-t és az AS03 teljes adagját tartalmazta, és egy kontroll-csoportban nem adjuvált vakcinával (3,75 mikrogramm HA) immunizált vadászgörények voltak. A heterológ provokációs vizsgálat eredményében az összes adjuvált vakcina jelölttel oltott állatok 80,7%-100%-a bizonyult védettnek, szerben a nem adjuvált vakcinát kapott állatok 43%-os védettségével, ami az AS03 adjuválás előnyét mutatja.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, akut és ismételt dózistoxicitási, lokális tolerancia, nőstény fertilitási, embrio-foetális és posztnatális (a laktációs periódus végéig terjedő), az A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ből származó 3,75 mikrogramm HA-t tartalmazó Arepanrix verzióval végzett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szuszpenziót tartalmazó injekciós üveg:

Tiomerzál

Nátrium-klorid (NaCl)

Dinátrium-hidrogén-foszfát (Na₂HPO₄)

Kálium-dihidrogén-foszfát (KH₂PO₄)

Kálium-klorid (KCl)

Injekcióhoz való víz

Emulziót tartalmazó injekciós üveg:

Nátrium-klorid (NaCl)

Dinátrium-hidrogén-foszfát (Na₂HPO₄)

Kálium-dihidrogén-foszfát (KH₂PO₄)

Kálium-klorid (KCl)

Injekcióhoz való víz.

Adjuvánsok: lásd 2. pont.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

Összekeverés után a vakcina 24 órán belül felhasználandó. A kémiai és fizikai stabilitás az alkalmazás során 25°C-on 24 órán keresztül igazolt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy gyűjtődoboz tartalma:

- egy dobozban 50 db, 2,5 ml szuszpenziót tartalmazó, gumidugóval (butil gumi) ellátott injekciós üveg (I. típusú üveg) van.
- két dobozban 25 db, 2,5 ml emulziót tartalmazó, gumi dugóval (butil-gumi) ellátott injekciós üveg (I. típusú üveg) van.

Egy injekciós üveg szuszpenzió (2,5 ml) és egy injekciós üveg emulzió (2,5 ml) összekeverése után kapott térfogat 10 adag vakcinának (5 ml) felel meg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Arepanrix két tartályból áll:

„Szuszpenzió: többadagos, antigént tartalmazó injekciós üveg,

„Emulzió: többadagos, adjuvánst tartalmazó injekciós üveg.

Beadás előtt a két komponenst össze kell keverni.

A vakcina elkészítésére és alkalmazására vonatkozó utasítások:

1. A két komponens összekeverése előtt az emulziót (adjuváns) és a szuszpenziót (antigén) hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni. Előfordulhat, hogy a szuszpenziót tartalmazó injekciós üvegben fehér üledék látható; az üledék hozzátartozik a szuszpenzió normál fizikai megjelenéséhez. Az emulzió fehér színű.
2. Minden injekciós üveget fel kell rázni, és ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e (a fenti fehér üledéktől eltérő) szemmel látható idegen részecskéket és/vagy fizikai megjelenésük nem rendellenes-e. Ha ilyesmi előfordul, (beleértve a gumidugóból származó részecskéket is) a vakcinát el kell dobni.
3. A vakcinát oly módon kell összekeverni, hogy az adjuvánst tartalmazó injekciós üveg teljes tartalmát fecskendő segítségével fel kell szívni, majd az antigént tartalmazó üvegbe kell juttatni.
4. Az adjuvánsnak az antigénhez való hozzáadása után a keveréket alaposan össze kell rázni. Az összekevert vakcina fehéres emulzió. Ha ettől eltérő a külleme, a vakcinát el kell dobni.
5. Az Arepanrix injekciós üveg térfogata összekeverés után legalább 5 ml. A vakcinát az ajánlott adagolásnak (lásd 4.2 pont) megfelelően kell beadni.
6. Az injekciós üveget minden adagolás előtt fel kell rázni, és ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e szemmel látható idegen részecskéket és/vagy fizikai megjelenése nem rendellenes-e. Ha ilyesmi előfordul, (beleértve a gumidugóból származó részecskéket is) a vakcinát el kell dobni.
7. A 0,5 ml-es (teljes adag) vagy 0,25 ml (fél adag) vakcina adagokat injekciós fecskendővel kell felszívni és intramuscularisan beadni..
8. Összekeverés után a vakcinát 24 órán belül fel kell használni. Az összekevert vakcina hűtőszekrényben (2°C - 8°C-on) vagy szobahőmérsékleten, legfeljebb 25°C-on tárolandó. Ha az összekevert vakcinát hűtőszekrényben tárolják, használat előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszer Ügynökség (EMA) weboldalán
találhatók. <http://www.ema.europa.eu/>.