

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Arepanrix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H1N1)v z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po premešanju 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

inaktivirane delce virusa gripe, ki vsebujejo antigene*, ki ustrezajo:

sevu A/California/7/2009 (X-179A) podobnemu sevu A/California/7/2009 (H1N1)v
3,75 mikrogramov**

* namnožen v jajcih

** hemaglutinin

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

Adjuvans AS03, ki je sestavljen iz skvalena (10,69 miligramov), DL- α - tokoferola (11,86 miligramov) in polisorbata 80 (4,86 miligramov).

Po premešanju suspenzije in emulzije nastane večodmerno cepivo v viali. Za število odmerkov v viali glejte poglavje 6.5.

Pomožne snovi: Cepivo vsebuje 5 mikrogramov tiomersala.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje

Suspenzija je prozorna do sivo bela opalescentna suspenzija, ki lahko rahlo sedimentira.

Emulzija je belkasta homogena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v uradno razglašeni pandemski razmerah (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Cepivo proti pandemski gripi je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje upoštevajo dostopne podatke iz:

- potekajočih kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so dobili en odmerek cepiva Arepanrix (H1N1),
- kliničnih študij pri zdravih preiskovancih (vključno s starejšimi), ki so dobili dva odmerka različice cepiva Arepanrix z vsebnostjo 3,75 μ g HA (HA - hemaglutinin) pridobljenega iz A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

In tudi iz:

- potekajočih kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so dobili en odmerek ali dva odmerka cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom,
- kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so dobili dva odmerka cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H5N1, pridobljenega z drugačnim postopkom.

Za nekatere starostne skupine je o cepivu z AS03 z vsebnostjo HA iz H5N1 ali iz H1N1v, pridobljenih z drugačnim postopkom, malo podatkov iz kliničnih študij (odrasli, stari od 60 do 79 let in otroci, stari od 10 do 17 let), zelo malo podatkov iz kliničnih študij (odrasli, stari 80 let ali več, otroci, stari od 6 mesecev do 9 let) ali jih sploh ni (otroci, mlajši od 6 mesecev), kot je podrobno opisano v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Odrasli, stari od 18 do 60 let:

En 0,5-ml odmerek na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po uporabi cepiva Arepanrix (H1N1) v kliničnih študijah kažejo, da morda lahko zadošča en sam odmerek.

Če je uporabljen drugi odmerek, mora biti med prvim in drugim odmerkom presledek vsaj treh tednov.

Starejši (>60 let)

En 0,5 ml odmerek na izbrani datum.

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po uporabi cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, v kliničnih študijah kažejo, da morda lahko zadošča en sam odmerek.

Če je uporabljen drugi odmerek, mora biti med prvim in drugim odmerkom presledek vsaj treh tednov.

Otroci in mladostniki, stari od 10 do 17 let

Podatki o imunogenosti, dobljeni tri tedne po uporabi cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, v kliničnih študijah kažejo, da je odmerjanje lahko v skladu s priporočili za odrasle.

Otroci, stari od 6 mesecev do 9 let

En 0,25-ml odmerek na izbrani datum.

Preliminarni podatki o imunogenosti, pridobljeni s cepivom z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenim z drugačnim postopkom, pri majhnem številu otrok, starih od 6 do 35 mesecev, kažejo dodaten imunski odziv na drugi odmerek 0,25 ml, uporabljen po presledku treh tednov.

Pri uporabi drugega odmerka je treba upoštevati informacije v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Otroci, mlajši od 6 mesecev

Cepljenje v tej starostni skupini trenutno ni priporočeno.

Priporočljivo je, da osebe, ki dobijo prvi odmerek cepiva Arepanrix, cepljenje tudi zaključijo s cepivom Arepanrix (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Cepljenje je treba opraviti z intramuskularnim injiciranjem, po možnosti v deltoidno mišico ali anterolateralni del stegna (odvisno od mišične mase).

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktična reakcija v anamnezi (tj. življenjsko nevarna) na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledih (jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid in natrijev deoksiholat). Če menite, da je cepljenje nujno, mora biti takoj na voljo oprema za oživljanje za nujne primere.

Za posebna opozorila in previdnostne ukrepe glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) za zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov, tiomersal ali ostanke (jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, in natrijev deoksiholat).

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki bo v takšnem primeru nemudoma na voljo.

Če pandemske razmere dopuščajo, je treba cepljenje odložiti pri bolnikih, ki imajo hujše obolenje z zvišano telesno temperaturo ali akutno okužbo.

Cepiva Arepanrix se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo.

Podatkov o subkutani uporabi cepiva Arepanrix ni. Zato mora zdravnik oceniti koristi in možna tveganja uporabe cepiva pri osebah s trombocitopenijo ali kakršnokoli motnjo strjevanja krvi, ki bi bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist odtehta tveganje krvavitve.

Na voljo ni podatkov o cepljenju s cepivi z adjuvansom AS03, pred ali po cepljenju z drugimi vrstami cepiv proti gripi, ki so namenjena za prepandemsko ali pandemsko uporabo.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

Iz kliničnih študij cepiva Arepanrix ali cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, ni podatkov o varnosti in imunogenosti pri otrocih, starih manj kot 6 mesecev. Podatkov iz kliničnih študij s cepivom z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenim z drugačnim postopkom, pri zdravih otrocih, starih od 10 do 17 let, je malo. Zelo malo je podatkov iz kliničnih študij s cepivom z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenim z drugačnim postopkom, pri zdravih otrocih, starih od 6 do 35 mesecev, malo pa je podatkov iz študije z različico cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H5N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, pri otrocih, starih od 3 do 9 let.

Zelo omejeni podatki s cepivom z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenim z drugačnim postopkom, pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev ($n = 51$), ki so dobili dva odmerka 0,25 ml (polovični odmerek za odrasle) v presledku 3 tednov med odmerkoma, kažejo večji delež reakcij na mestu injiciranja in splošnih simptomov (glejte poglavje 4.8). Še zlasti se lahko po drugem odmerku občutno poveča delež zvišane telesne temperature (aksilarna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Zato je mlajšim otrokom (npr. do približno 6. leta starosti) po vsakem cepljenju priporočljivo kontrolirati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za znižanje zvišane telesne temperature (npr. antipiretična zdravila, če se zdi klinično potrebno).

Malo je podatkov iz kliničnih študij s cepivom z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenim z drugačnim postopkom, pri odraslih, starejših od 60 let, in zelo malo je podatkov pri odraslih, starejših od 80 let.

Ni podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi potrjevali zamenljivost cepiva Arepanrix z drugimi pandemskimi cepivi proti H1N1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki, dobljeni pri sočasni uporabi cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, s cepivom proti sezonski gripi brez adjuvansa (Fluarix, cepivo z delci virionov)

pri zdravih odraslih, starejših od 60 let, ne kažejo pomembnega vpliva na imunski odziv na cepivo z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v. Imunski odziv na cepivo Fluarix je bil zadovoljiv.

Sočasne uporabe ni spremljal večji delež lokalnih ali sistemskih reakcij kot uporaba cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v samega.

Podatki torej kažejo, da je mogoče cepivo Arepanrix uporabiti hkrati s cepivi proti sezonski gripi brez adjuvansa (vendar je cepivi treba injicirati v različni okončini).

Podatki o uporabi cepiva proti sezonski gripi (Fluarix, cepivo z delci virionov) brez adjuvansa tri tedne pred odmerkom cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, pri zdravih odraslih, starejših od 60 let, ne kažejo pomembnega vpliva na imunski odziv na cepivo z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v. Podatki torej kažejo, da se cepivo Arepanrix lahko uporabi tri tedne po uporabi cepiva proti sezonski gripi brez adjuvansa.

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Arepanrix z drugimi cepivi ni.

Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba cepljenje opraviti na drugi okončini.

Zavedati se je treba, da so neželeni učinki lahko izrazitejši.

Če bolnik prejema imunosupresivno zdravljenje, je imunski odziv lahko manjši.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testov na osnovi ELISA metode za odkrivanje protiteles proti virusu humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusu hepatitisa C in še posebej proti HTLV-1. V takšnih primerih je bil rezultat na osnovi metode Western blot negativen. Prehodno lažno pozitivni rezultati so lahko posledica nastajanja protiteles IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Trenutno ni podatkov o uporabi cepiva Arepanrix med nosečnostjo. Podatki, pridobljeni pri nosečnicah, ki so bile cepljene z drugačnimi inaktiviranimi sezonskimi cepivi brez adjuvansa, ne nakazujejo na malformacije ali toksične učinke na plod ali novorojenca.

Študije na živalih, opravljene s cepivom Arepanrix, ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Cepivo Arepanrix se lahko uporabi med nosečnostjo, če se oceni, da je potrebno in ob upoštevanju uradnih priporočil.

Cepivo Arepanrix se lahko uporabi v obdobju dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8, "Neželeni učinki", lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

- Klinična preskušanja

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih skupinah pogostosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

S kliničnimi študijami so ocenili pojavnost spodaj navedenih neželenih učinkov pri približno 4.500 preiskovancih, starih 18 let in več, ki so prejeli različico cepiva Arepanrix z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA pridobljenega iz A/Indonesia/5/2005 (H5N1).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: limfadenopatija

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: omotica, parestezije

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtoglavica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, driska

Občasni: bolečine v trebuhu, bruhanje, dispepsija, neugodje v želodcu

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: znojenje

Občasni: srbenje, izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: bolečina v sklepih, bolečine v mišicah

Občasni: bolečina v hrbtu, okorelost mišično-skeletnega sistema, bolečina v vratu, mišični krči, bolečina v okončinah

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: bolečina na mestu injiciranja, utrujenost

Pogosti: rdečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, drgetanje,

Občasni: reakcije na mestu injiciranja (kot so modrice, zatrdlina, srbenje in občutek toplote), astenija, bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje

Iz kliničnih študij pri zdravih preiskovancih različnih starostnih skupin od 6 mesecev starosti dalje, ki so prejeli cepivo z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, so na voljo dodatni podatki o reaktogenosti. Na voljo so naslednji podatki:

Odrasli

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost prvega 0,5-ml odmerka cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let (n = 120) in nad 60 let (n = 120), je bila pogostnost neželenih učinkov v obeh starostnih skupinah podobna; izjeme so bile pordelost (pogostejša pri osebah starejših od 60 let) ter mrazenje in znojenje (pogostejša pri osebah, starih od 18 do 60 let).

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let, ki so dobili dva 0,5-ml odmerka (21 dni narazen) cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, so bili deleži večine splošnih spodbujeno poročenih simptomov (npr.

utrujenost, glavobol, artralgiya, drgetanje, znojenje in zvišana telesna temperatura) po drugem odmerku večji kot po prvem odmerku.

Otroci, stari od 10 do 17 let

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost pri otrocih, starih od 10 do 17 let, ki so dobili dva 0,5-ml odmerka (21 dni narazen) cepiva cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, po drugem odmerku niso opazili povečanja reaktogenosti v primerjavi s prvim odmerkom. Pogostnost poročanja o prebavnih simptomih in drgetanju je bila večja v primerjavi s študijami s cepivom z AS03 z vsebnostjo HA iz H5N1, pridobljenega z drugačnim postopkom.

Otroci, stari od 3 do 9 let

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost pri otrocih, starih od 3 do 5 in od 6 do 9 let, ki so dobili en polovični odmerek (tj. 0,25 ml) cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, je bila pogostnost naslednjih neželenih učinkov, kot je prikazano v preglednici:

Neželeni učinki	3 do 5 let	6 do 9 let
Bolečina	60,0%	63,1%
Pordelost	26,7%	23,1%
Oteklost	21,7%	23,1%
Drgetanje	13,3%	10,8%
Znojenje	10,0%	6,2%
Zvišana telesna temperatura >38°C	10,0%	4,6%
Zvišana telesna temperatura >39°C	1,7%	0,0%
Driska	5,0%	NP
Zaspanost	23,3%	NP
Razdražljivost	20,0%	NP
Izguba apetita	20,0%	NP
Artralgiya	NP	15,4%
Mialgiya	NP	16,9%
Utrujenost	NP	27,7%
Prebavni	NP	13,8%
Glavobol	NP	21,5%

NP= ni podatka

Trenutno ni podatkov o reaktogenosti po drugi uporabi polovičnega odmerka (tj. 0,25 ml) za odrasle cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, pri otrocih, starih od 3 do 9 let. Toda v drugi klinični študiji, ki je ocenjevala reaktogenost pri otrocih, starih od 3 do 9 let po dveh odmerkih (tj. 0,5 ml) za odrasle (21 dni narazen) cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, so po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom opazili več reakcij na mestu injiciranja in splošnih simptomov.

Otroci, stari od 6 do 35 mesecev

V klinični študiji, s katero so ocenili reaktogenost pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev, ki so dobili dva polovična (tj. 0,25 ml) odmerka za odrasle (21 dni narazen) cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, so opazili več reakcij na mestu injiciranja in splošnih simptomov, po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom, zlasti deleža zvišane aksilarne temperature ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Pogostnost naslednjih neželenih učinkov na odmerek je prikazana v preglednici:

Neželeni učinki	Po 1. odmerku	Po 2. odmerku
Bolečina	31,4%	41,2%

Pordelost	19,6%	29,4%
Oteklost	15,7%	23,5%
Zvišana aksilarna telesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	5,9%	43,1%
Zvišana aksilarna telesna temperatura ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0%	3,9%
Zaspanost	7,8%	35,3%
Razdražljivost	21,6%	37,3%
Izguba apetita	9,8%	39,2%

Reaktogenost so ocenili tudi pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let, ki so kot prvi 0,5-ml odmerek cepiva dobili bodisi Arepanrix (H1N1) (n = 167) bodisi cepivo z AS03, z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljeno z drugačnim postopkom (n = 167). Pogostnost neželenih učinkov je bila v obeh skupinah podobna.

- Spremljanje cepiva po pridobitvi dovoljenja za promet

Cepivo z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljeno z drugačnim postopkom

Poleg neželenih učinkov, opisanih v kliničnih preskušanjih, so bili po pridobitvi dovoljenja za promet s cepivom z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom opisani tudi naslednji neželeni učinki:

Bolezni imunskega sistema
anafilaksa, alergijske reakcije

Bolezni živčevja
febrilne konvulzije

Bolezni kože in podkožja
angioedem, generalizirane kožne reakcije, urtikarija

Interpandemska trivalentna cepiva

Med spremljanjem interpandemskih trivalentnih cepiv po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Redki:
Nevralgija, prehodna trombocitopenija.

Zelo redki:
Vaskulitis s prehodno prizadetostjo ledvic.
Nevrološke motnje, kot so encefalomyelitis, nevritis in Guillain-Barréjev sindrom.

Cepivo kot konzervans vsebuje tiomersal (organska živosrebrova spojina), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila (EMA) bo redno ponovno pregledala vse nove podatke, o tem zdravilu in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

Iz klinične študije s cepivom Arepanrix (H1N1) je na voljo malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega odmerka pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let.

Iz kliničnih študij, v katerih so uporabili cepivo z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljeno z drugačnim postopkom so trenutno na voljo:

- Malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega odmerka cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih odraslih, starih od 18 do 79 let.
- Malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih po uporabi dveh odmerkov cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih odraslih, starih od 18 do 60 let.
- Zelo malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega odmerka cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih odraslih, starih več kot 80 let.
- Malo podatkov o imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega 0,25-ml odmerka ali 0,5-ml odmerka cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 10 do 17 let.
- Malo podatkov o varnosti, dobljenih po uporabi 0,25-ml ali dveh 0,5-ml odmerkov cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 10 do 17 let.
- Zelo malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po enkratni uporabi polovičnega odmerka za odrasle (tj. 0,25 ml) cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 3 do 9 let.
- Zelo malo podatkov o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po uporabi enega polovičnega odmerka (tj. 0,25 ml) za odrasle cepiva Pandemrix (H1N1) pri zdravih otrocih, starih od 6 do 35 mesecev.

Dodatni podatki o varnosti in imunogenosti pri zdravih odraslih, vključno s starejšimi so na voljo iz kliničnih študij z različico cepiva Arepanrix z vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

Imunski odziv na cepivo Arepanrix (H1N1) pri odraslih, starih od 18 do 60 let:

V klinični študiji, s katero so ocenili imunogenost pri zdravih preiskovancih, starih od 18 do 60 let, ki so prejeli bodisi cepivo Arepanrix (H1N1) (n=167) bodisi cepivo z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom (n=167) so bili odzivi anti-HA protiteles 21 dni po prvem odmerku naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu	
	Arepanrix (H1N1) n=164	cepivo z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom n=164
Delež serološke zaščite ¹	100%	97,6%
Delež serokonverzije ²	97,6%	93,9%
Faktor serokonverzije ³	41,5	32,0

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Odrasli, stari od 18 do 60 let

V dveh kliničnih študijah (D-Pan H1N1-007 in D-Pan H1N1-008), s katerima so pri zdravih preiskovancih, starih od 18 do 60 let, ocenili imunogenost, so bili odzivi protiteles na anti-HA naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dni po 1. odmerku		21. dni po 2. odmerku		21 dni po 1. odmerku	
	Skupno vključeni preiskovanci n=60 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=40 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=59 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=37 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=120 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=76 [95% IZ]
Delež serološke zaščite 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]
Delež serokonverzije 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]
Faktor serokonverzije ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Starejši (>60 let)

S klinično študijo D-Pan H1N1-008 so ocenili imunogenost pri zdravih preiskovancih (n = 120), starih več kot 60 let (razdeljenih v skupine od 61 do 70, 71 do 80 in > 80 let). Odzivi anti-HA protiteles so bili 21 dni po prvem odmerku naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu					
	61-70 let		71-80 let		>80 let	
	Skupno vključeni preiskovanci n=75 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=43 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=40 [95% CI]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=23 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=5 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=3 [95% IZ]
Delež serološke zaščite 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]
Delež serokonverzije 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]

Faktor serokonverzije 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 Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Otroci, stari od 10 do 17 let

Z dvema kliničnima študijama so ocenili imunogenost polovičnega odmerka (0,25 ml) in polnega odmerka (0,5 ml) za odrasle pri zdravih otrocih, starih od 10 do 17 let. Odzivi anti-HA protiteles so bili 21 dni po prvem odmerku naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu			
	Polovični odmerek		Polni odmerek	
	Skupno vključeni preiskovanci n=58 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=38 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=97 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=61 [95% IZ]
Delež serološke zaščite ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Delež serokonverzije ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Faktor serokonverzije 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 Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Otroci, stari od 3 do 9 let

V klinični študiji, v kateri so otroci, stari od 3 do 9 let dobili polovični odmerek (0,25 ml) cepiva z adjuvansom AS03 in vsebnostjo 3,75 μ g HA pridobljenega iz A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnega seva, so bili odzivi anti-HA protiteles 21 dni po prvem odmerku naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu			
	3-5 let		6-9 let	
	Skupno vključeni preiskovanci n=30 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=27 [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci n=30 [95% IZ]	Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni n=29 [95% IZ]
Delež serološke zaščite ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Delež serokonverzije ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]

Faktor serokonverzije 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 Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

Otroci, stari od 6 do 35 mesecev

V klinični študiji pri zdravih otrocih, starih od 6 do 35 mesecev (razdeljenih v skupine od 6 do 11, 12 do 23 in 24 do 35 mesecev) so bili odzivi anti-HA protiteles 21 dni po prvem in drugem polovičnem odmerku za odrasle (tj. 0,25 ml) naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/California/7/2009 (H1N1)v-podobnemu sevu						
	6-11 mesecev			12-23 mesecev ⁴		24-35 mesecev ⁴	
	Po 1. odmerku	Po 2. odmerku	Po 1. odmerku	Po 1. odmerku	Po 2. odmerku	Po 1. odmerku	Po 2. odmerku
	Skupno vključeni preiskovanci [95% IZ]		Preiskovanci, ki so bili pred cepljenjem seronegativni [95% IZ]	Skupno vključeni preiskovanci [95% IZ]		Skupno vključeni preiskovanci [95% IZ]	
	n=17	n=17	n=14	n=17	n=16	n=16	n=17
Delež serološke zaščite 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]
Delež serokonverzije 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]
Faktor serokonverzije 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 Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$;

² Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

³ Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem.

⁴ Vsi preiskovanci so bili pred cepljenjem seronegativni.

Klinični pomen titra inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$ pri otrocih ni znan.

Analiza podskupine 36 otrok, starih od 6 do 35 mesecev, je pokazala, da je imelo 21 dni po prvem odmerku 80,6 % otrok 4-kratno povečanje nevtralizirajočih protiteles v serumu (66,7 % od 12 otrok, starih od 6 do 11 mesecev, 91,7 % od 12 otrok, starih od 12 do 23 mesecev, in 83,3 % od 12 otrok, starih od 24 do 35 mesecev).

Imunski odziv proti različici cepiva Arepanrix z vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/Indonesia/5/2005 (H5N1):

V treh kliničnih študijah so ovrednotili imunogenost različice cepiva Arepanrix z vsebnostjo 3,75 µg HA pridobljenega iz A/Indonesia/5/2005 (H5N1) pri preiskovancih, starejših od 18 let po shemi 0. in 21. dan.

V študiji konsistentnosti je bil odziv v obliki antihemaglutininskih (anti-HA) protiteles enaindvajseti dan in šest mesecev po cepljenju z drugim odmerkom naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005			
	18-60 let		> 60 let	
	42. dan n=1.488	180. dan n=353	42. dan n=479	180. dan n=104
Delež serološke zaščite ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Delež serokonverzije ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Faktor serokonverzije ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ Delež serološke zaščite (delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$);

² Delež serokonverzije (delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra);

³ Faktor serokonverzije (razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem).

Enaindvajset dni po cepljenju z drugim odmerkom je bilo 4-kratno povečanje titra nevtralizacijskih protiteles proti A/Indonesia/5/2005 v serumu doseženo pri 94,4 % oseb, starih od 18 do 60 let, in 80,4 % oseb, starejših od 60 let.

V drugi klinični študiji je bil pri osebah, starih od 18 do 64 let, odziv antihemaglutininskih (anti-HA) protiteles naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005		
	21. dan n=145	42. dan n=145	180. dan n=141
Delež serološke zaščite ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Delež serokonverzije ²	42,1%	97,2%	54,6%
Faktor serokonverzije ³	4,5	92,9	5,6

¹ Delež serološke zaščite (delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$);

² Delež serokonverzije (delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra);

³ Faktor serokonverzije (razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem).

4-kratno povečanje titra nevtralizacijskih protiteles v serumu proti A/Indonesia/5/2005 je bilo na 21. dan doseženo pri 76,6 % preiskovancev, na 42. dan pri 97,9 % preiskovancev in na 180. dan pri 91,5 % preiskovancev.

Navzkrižni reaktivni imunski odzivi, povzročeni s cepivom Arepanrix z vsebnostjo 3,75 µg HA, pridobljenega iz A/Indonesia/5/2005 (H5N1):

V študiji konsistentnosti je bilo 4-kratno povečanje titra nevtralizacijskih protiteles v serumu proti A/Vietnam/1194/2004 na 42. dan doseženo pri 65,5 % preiskovancev, starih od 18 do 60 let, in 24,1 % oseb, starejših od 60 let.

V drugi klinični študiji so bili odzivi anti-HA protiteles proti A/Vietnam/1194/2004 po cepljenju z različico cepiva Arepanrix z vsebnostjo 3,75 µg HA, pridobljenega iz A/Indonesia/5/2005, naslednji:

anti-HA protitelesa	Imunski odziv na A/Vietnam/1194/2004		
	21. dan n=145	42. dan n=145	180. dan n=141
Delež serološke zaščite ¹	15,2 %	64,1 %	10,6 %
Delež serokonverzije ²	13,1 %	62,1 %	9,2 %
Faktor serokonverzije ³	1,9	7,6	1,7

¹Delež serološke zaščite (delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI-haemagglutination inhibition) $\geq 1:40$);

²Delež serokonverzije (delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra);

³Faktor serokonverzije (razmerje med geometrično sredino (GMT – geometric mean titre) titra po cepljenju in GMT titra pred cepljenjem).

4-kratno povečanje titra nevtralizacijskih protiteles v serumu proti A/Vietnam/1194/2004 je bilo na 21. dan doseženo pri 44,7 % preiskovancev, na 42. dan pri 53,2 % preiskovancev in na 180. dan pri 38,3 % preiskovancev.

Podatki iz predkliničnih študij:

Sposobnost za indukcijo zaščite proti homolognim in heterolognim cepilnim sevom so ocenili predklinično z A/Indonesia/05/05 (H5N1) s provokacijskim modelom pri belem dihurju.

- Homologni provokacijski poskus s pandemičnim sevom H5N1 (A/Indonesia/5/05)

V tem preskusu zaščite so bele dihurje (šest belih dihurjev/skupino) intramuskularno cepili s kandidatnim cepivom, ki je vsebovalo tri različne odmerke H5N1 antigena (7,5, 3,8 in 1,9 µg HA antigena) z adjuvansom, bodisi s standardnim bodisi s polovičnim odmerkom AS03. V kontrolnih skupinah so bili beli dihurji, ki so bili cepljeni samo samo z adjuvansom in cepivom brez adjuvansa (7,5 mikrogramov HA). Beli dihurji, cepljeni s cepivom proti gripi H5N1 brez adjuvansa, niso bili zaščiteni pred poginom. Pri njih je bilo virusno breme v pljučih in izločanje virusa iz zgornjih dihal podobno kot pri belih dihurjih, ki so bili cepljeni le z adjuvansom. Nasprotno pa je kombinacija različnih odmerkov antigena H5N1 z adjuvansom AS03 bele dihurje zaščitila pred poginom in zmanjšala virusno breme v pljučih ter izločanje virusa po intratrahealni provokaciji s homolognim divjim tipom virusa H5N1. Pri serološkem testiranju so odkrili neposredno povezavo med s cepivom induciranimi HI in titri nevtralizacijskih protiteles pri zaščitenih živalih, v primerjavi s kontrolnimi živalmi, ki so prejele le antigen ali adjuvans.

- Heterologni provokacijski poskus s pandemskim sevom H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

V tem preskusu zaščite so bele dihurje (šest belih dihurjev/skupino) intramuskularno cepili s kandidatnim cepivom, ki je vsebovalo štiri različne odmerke H5N1 antigena (3,75; 1,5; 0,6 in 0,24 µg HA antigena) s polovičnim odmerkom adjuvansa AS03. Razen tega pa so eno skupino šestih belih dihurjev cepili s kandidatnim cepivom, ki je vsebovalo 3,75 H5N1 + celoten odmerek AS03. V eno kontrolno skupino so bili vključeni beli dihurji, ki so bili cepljeni s cepivom brez adjuvansa (3,75 mikrogramov HA). Rezultati te heterologne provokacijske študije kažejo od 80,7-odstotno do 100-odstotno zaščito pri vseh kandidatnih cepivih z adjuvansom, v primerjavi s 43-odstotno zaščito pri cepivih brez adjuvansa, kar kaže na korist adjuvansa AS03.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, pridobljeni z različico cepiva Arepanrix z vsebnostjo 3,75 µg HA, pridobljenega iz A/Indonesia/05/2005 (H5N1) z uporabo seva H5N1, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne tolerance, plodnosti pri samicah, embrio-fetalne in postnatalne toksičnosti (do konca obdobja laktacije) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s suspenzijo:

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

Viala z emulzijo:

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

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Po mešanju morate cepivo uporabiti v 24 urah. Dokazano je bilo, da je cepivo, pripravljeno za uporabo, pri temperaturi 25°C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje:

- eno pakiranje s 50 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml suspenzije z zamaškom iz butilne gume.
- dve pakiranjima s 25 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml emulzije z zamaškom iz butilne gume.

Količina po premešanju 1 viala suspenzije (2,5 ml) in 1 viala emulzije (2,5 ml) ustreza 10 odmerkom cepiva (5 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Cepivo Arepanrix je na voljo v dveh vsebnikih:

Suspenzija: večodmerna viala z antigenom

Emulzija: večodmerna viala z adjuvansom

Pred uporabo morate obe komponenti zmešati skupaj.

Navodila za mešanje in injiciranje cepiva:

1. Preden obe komponenti zmešate skupaj, morate emulzijo (adjuvans) in suspenzijo (antigen) pustiti, da dosežeta sobno temperaturo. V viali s suspenzijo boste morda opazili belkaste sedimente; ti sedimenti so del normalnega fizičnega izgleda suspenzije. Emulzija je belkastega videza.
2. Vsako posamezno vialo je potrebno pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce (različne od belih sedimentov opisanih zgoraj) in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
3. Cepivo zmešate tako, da z injekcijsko brizgo izvlečete celotno vsebino viala adjuvansa in jo dodate v vialo z antigenom.
4. Potem, ko adjuvans dodate antigenu, morate mešanico dobro pretresti. Pripravljeno cepivo je belkasta emulzija. Če opazite kakšno drugo spremembo, morate cepivo zavreči.
5. Po mešanju je količina cepiva Arepanrix v viali vsaj 5 ml. Cepivo je treba uporabiti v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 4.2)
6. Vialo morate pred vsako aplikacijo cepiva pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
7. Vsak odmerek cepiva z 0,5 ml (polni odmerek) ali z 0,25 ml (polovični odmerek) izvlecite v injekcijsko brizgo in injicirajte intramuskularno.
8. Cepivo uporabite v 24 urah po premešanju. Pripravljeno cepivo lahko shranjujete v hladilniku (2°C - 8°C) ali na sobni temperaturi, ki ne presega 25 °C. Če pripravljeno cepivo shranjujete v hladilniku, morate poskrbeti, da doseže sobno temperaturo preden izvlečete posamezni odmerek.

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.