

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Adjupanrix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

razcepljen virus influence, inaktiviran, z vsebnostjo antigena*, ki ustreza:

uporabljenemu sevu (NIBRG-14), ki je podoben sevu A/VietNam/1194/2004 (H5N1)
3,75 mikrogramov**

* namnožen v jajcih

** hemaglutinin (HA)

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

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

Viala, v kateri zmešate suspenzijo in emulzijo, je večodmerni vsebnik. Za število odmerkov v viali glejte poglavje 6.5.

Pomožni snovi z znanim učinkom

Cepivo vsebuje 5 mikrogramov tiomersala in 5 miligramov polisorbata 80 (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
Suspenzija je brezbarvna, rahlo opalescentna tekočina.
Emulzija je belkasta do rumenkasta homogena mlečna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v uradno razglašeni pandemski razmerah.

Adjupanrix je treba uporabljati v skladu z uradnimi smernicami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, starejši od 18 let:

En odmerek 0,5 ml na izbrani dan.

Za največjo učinkovitost je treba drugi odmerek 0,5 ml dati po presledku najmanj treh tednov in do dvanajst mesecev po prvem odmerku.

Na podlagi zelo omejenih podatkov kaže, da lahko odrasli, starejši od 80 let, potrebujejo za doseganje imunskega odziva dvojni odmerek cepiva Adjupanrix na izbrani datum in znova po presledku vsaj treh tednov (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Otroci, stari od 6 mesecev do < 36 mesecev:

En odmerek 0,125 ml (enako četrtini odmerka za odrasle na injiciranje) na izbrani dan.

Drugi odmerek 0,125 ml vsaj tri tedne po prvem odmerku za največjo učinkovitost.

Otroci in mladostniki, stari od 36 mesecev do < 18 let:

En odmerek 0,25 ml (enako polovici odmerka za odrasle na injiciranje) na izbrani dan.

Drugi odmerek 0,25 ml vsaj tri tedne po prvem odmerku za največjo učinkovitost.

Otroci, stari < 6 mesecev:

Varnost in učinkovitost zdravila Adjupanrix pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani.

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati v mišico.

Če je uporabljen dvojni odmerek, je treba injekciji dati v nasprotni okončini, po možnosti v deltoidno mišico ali anterolateralni del stegna (odvisno od mišične mase).

Za navodila o mešanju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktična reakcija v anamnezi (tj. življenjsko nevarna) na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledeh (jajčni in piščančji proteini, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat ali natrijev deoksiholat). V pandemskih razmerah bo cepljenje morda vseeno upravičeno, vendar ob zagotovitvi opreme za oživljanje, ki mora biti po potrebi nemudoma na voljo. Glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, mora biti vedno nemudoma na voljo ustrezno zdravljenje in zdravniški nadzor v primeru redkega anafilaktičnega dogodka po injiciranju cepiva.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) za učinkovino, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, tiomersal ali ostanke (jajčne ali piščančje proteine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat ali natrijev deoksiholat).

Sočasne bolezni

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

Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Cepiva Adjupanrix se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo. Podatkov o subkutani uporabi cepiva Adjupanrix ni. Zato mora zdravnik oceniti koristi in možna tveganja uporabe cepiva pri posameznikih s trombocitopenijo ali kakršnokoli motnjo strjevanja krvi, ki bi bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist odtehta tveganje krvavitve.

Zaščita

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).

Sinkopa

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Narkolepsija

Epidemiološke študije, povezane z drugim cepivom z adjuvansom AS03 (Pandemrix H1N1, ki ga izdeluje isti obrat kot cepivo Adjupanrix), so v več evropskih državah nakazale večje tveganje za narkolepsijo (s katapleksijo ali brez nje) pri cepljenih osebah v primerjavi z necepljenimi. Pri otrocih/mladostnikih (starih do 20 let) so te študije nakazale od 1,4 do 8 dodatnih primerov na 100 000 cepljenih oseb. Epidemiološki podatki, ki so na voljo za odrasle, starejše od 20 let, so nakazali približno 1 dodaten primer na 100 000 cepljenih oseb. Ti podatki kažejo, da se dodatno tveganje zmanjšuje z naraščajočo starostjo ob cepljenju. V kliničnih preskušanjih z zdravilom Adjupanrix niso opazili narkolepsije, vendar klinična preskušanja nimajo moči za odkrivanje zelo redkih neželenih učinkov s tako nizko incidenco, kot je narkolepsija ($\approx 1,1/100\,000$ oseb-let).

Pediatrična populacija

Klinični podatki otrok, mlajših od 6 let, ki so prejeli dva odmerka cepiva za pripravljenost na pandemijo gripe (H5N1), kažejo večjo pogostnost zvišane telesne temperature (aksilarno $\geq 38\,^{\circ}\text{C}$) po uporabi drugega odmerka. Zato je mlajšim otrokom (npr. do približno 6. leta starosti) po cepljenju priporočljivo kontrolirati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za znižanje zvišane telesne temperature (npr. antipiretična zdravila, če se zdi klinično potrebno).

Pomožne snovi

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To cepivo vsebuje 5 miligramov polisorbata 80 na odmerek. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Adjupanrix z drugimi cepivi ni. Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba cepljenje opraviti na drugi okončini. Zavedati se je treba, da se neželeni učinki lahko stopnjujejo.

Če se bolnik zdravi z imunosupresivnimi oblikami zdravljenja, 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 izvid na osnovi metode Western blot negativen. Prehodno lažno pozitivni rezultati so lahko posledica tvorbe IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Trenutno ni podatkov o uporabi cepiva Adjupanrix med nosečnostjo.

Cepivo z AS03, ki je vsebovalo HA iz H1N1, je bilo uporabljeno pri nosečnicah v vseh trimesečjih nosečnosti. Trenutno je malo informacij o izidih pri okvirno več kot 200 000 ženskah, cepljenih med nosečnostjo. V več kot 100 nosečnostih, ki so jih spremljali med prospektivno klinično študijo, ni bilo dokazov o večjem tveganju neželenih izidov.

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

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.

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

Dojenje

Cepivo Adjupanrix se lahko uporabi v obdobju dojenja.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

S kliničnimi študijami so ocenili pojavnost spodaj navedenih neželenih učinkov pri približno 5000 preiskovancih, starih 18 let in več, ki so prejeli cepiva proti H5N1, ki so vsebovala sev A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) z vsaj 3,75 mikrogramov HA/AS03.

Dve klinični študiji sta ovrednotili incidenco neželenih učinkov pri približno 824 otrocih, starih od 3 do < 18 let, ki so prejeli polovico odmerka za odrasle, 0,25 ml, ki je vseboval sev A/Indonesia/2005 (H5N1) z najmanj 1,9 mikrograma HA/AS03.

V treh kliničnih študijah so ovrednotili incidenco neželenih učinkov pri približno 437 otrocih, starih od 6 mesecev do < 36 mesecev, ki so prejeli bodisi polovico odmerka za odrasle (n = 400), 0,25 ml, ali četrtino odmerka za odrasle, 0,125 ml (n = 37).

Seznam neželenih učinkov

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih skupinah pogostnosti:

Pogostnosti so navedene kot:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Spodaj so navedeni neželeni učinki kliničnih preskušanj s cepivom za pripravljenost na pandemijo (za več informacij o cepivih za pripravljenost na pandemijo glejte poglavje 5.1).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Odrasli

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih na odmerk:

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	limfadenopatija
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost
Bolezni žilcevja	zelo pogosti	glavobol
	občasni	omotica, zaspanost, parestezija
Bolezni prebavil	občasni	prebavni simptomi (kot so navzea, driska, bruhanje, bolečina v trebuhu)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	ekhimoza na mestu injiciranja, povečano znojenje
	občasni	srbenje, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija, artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	bolečina, rdečina, oteklina in zatrdlina na mestu injiciranja, utrujenost, zvišana telesna temperatura
	pogosti	občutek toplote na mestu injiciranja in srbenje na mestu injiciranja, gripi podobna bolezen, drgetanje
	občasni	splošno slabo počutje

Pediatrična populacija

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih na odmerke:

Otroci, stari od 6 do < 36 mesecev

Podatki za to starostno skupino izhajajo iz združevanja varnostnih podatkov iz 3 študij (D-PAN-H5N1-013, Q PAN-H5N1-021 in Q-PAN-H5N1-023).

Od 6 do < 36 (mesecev)		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost/nerazpoloženost
Bolezni žilčevja	zelo pogosti	zaspanost
Bolezni prebavil	zelo pogosti	prebavni simptomi (kot sta driska in bruhanje)
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj, makularni izpuščaj
	občasni	urtikarija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti ¹	zvišana telesna temperatura ($\geq 38,0$ °C)
	zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja
	pogosti	rdečina na mestu injiciranja
	pogosti	oteklina na mestu injiciranja
	občasni	otrdlina na mestu injiciranja
	občasni	krasta na mestu injiciranja
	občasni	oteklost obraza
	občasni	modrica na mestu injiciranja
	občasni	ekcem na mestu injiciranja
	občasni	vozlič na mestu injiciranja

¹ V vseh starostnih skupinah je bila po 2. odmerku večja pogostnost zvišane telesne temperature v primerjavi s 1. odmerkom.

Otroci, stari od 36 mesecev do < 18 let

Podatki za to starostno skupino izhajajo iz združevanja varnostnih podatkov iz dveh študij (D-PAN-H5N1-032 in Q PAN-H5N1-021).

Organski sistem	Pogostnost		Neželeni učinki
	Od 3 do < 6 (let)	Od 6 do < 18 (let)	
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	občasni	razdražljivost/nerazpoloženost
Bolezni žilčevja	zelo pogosti	občasni	zaspanost
	občasni	zelo pogosti	glavobol
	NP	občasni	hipesteziya

	NP	občasni	omotica
	NP	občasni	sinkopa
	NP	občasni	tremor
Bolezni prebavil	pogosti		prebavni simptomi (kot so navzea, driska, bruhanje in bolečina v trebuhu)
Bolezni kože in podkožja	občasni		izpuščaj
	NP	pogosti	čezmerno znojenje
	NP	občasni	kožna razjeda
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	zelo pogosti	mialgija
	NP	občasni	mišično-skeletna togost
	NP	zelo pogosti	artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti		bolečina na mestu injiciranja
	pogosti ¹		zvišana telesna temperatura (> 38,0 °C)
	pogosti		rdečina na mestu injiciranja
	pogosti		oteklina na mestu injiciranja
	občasni	zelo pogosti	utrujenost
	občasni	pogosti	mrzlica
	občasni	NP	modrica na mestu injiciranja
	občasni		srbenje na mestu injiciranja
	NP	občasni	aksilarna bolečina

¹V vseh starostnih skupinah je bila po 2. odmerku večja pogostnost zvišane telesne temperature v primerjavi s 1. odmerkom.

NP = Ni poročano

Podobne rezultate reaktogenosti so dobili v klinični študiji (D-PAN-H5N1-009), ki je bila izvedena pri otrocih, starih od 3 do 5 in od 6 do 9 let; od katerih je 102 preiskovancev prejelo 2 odmerka po 0,25 ml cepiva Adjupanrix; v tej študiji je bila zvišana telesna temperatura pogosta, po drugem primarnem odmerku niso opazili povečanja incidence. Poleg tega so opazili tudi naslednje neželene učinke: ekhimozo na mestu injiciranja, drgetanje in povečano znojenje. Vse tri reakcije so bile pogoste.

Spremljanje cepiva po pridobitvi dovoljenja za promet

Podatki o spremljanju cepiva Adjupanrix po pridobitvi dovoljenja za promet niso na voljo.

Cepiva z AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA, pridobljenega iz A/California/7/2009 (H1N1)

Po pridobitvi dovoljenja za promet s cepivi z AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA, pridobljenega iz A/California/7/2009 (H1N1), so bili opisani 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).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

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

Farmakodinamični učinki

V tem poglavju so navedene klinične izkušnje pri cepljenju s cepivi za pripravljenost na pandemijo.

Cepiva za pripravljenost na pandemijo vsebujejo antigene virusa influence, ki se razlikujejo od antigenov virusa influence, ki trenutno kroži med prebivalstvom. Te antigene se lahko obravnava kot “nove” antigene in simulirajo razmere, kjer ciljna populacija za cepljenje še ni bila v stiku z antigenom. Podatki, pridobljeni s cepivom za pripravljenost na pandemijo, podpirajo strategijo cepljenja, ki bo verjetno uporabljena za pandemska cepiva: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni s cepivi za pripravljenost na pandemijo, so relevantni za pandemska cepiva.

Odrasli

Odrasli, stari od 18 do 60 let

V kliničnih študijah, v katerih so ocenjevali imunogenost cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA, pridobljeno iz A/Vietnam/1194/2004, pri preiskovancih starih 18-60 let, so bili odzivi antihemaglutininskih (anti-HA) protiteles naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004				
	shema 0, 21 dni (D-Pan-H5N1-002)		shema 0, 6 mesecev (D-Pan-H5N1-012)		
	21 dni po prvem odmerku n=925	21 dni po drugem odmerku n=924	21 dni po prvem odmerku n=55	7 dni po drugem odmerku n=47	21 dni po drugem odmerku n=48
Delež serološke zaščite ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Delež 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

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 titra (GMT – geometric mean titre) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

Po dveh odmerkih apliciranih 21 dni ali 6 mesecev narazen je 96,0 % preiskovancev imelo 4-krat večji titer nevtralizacijskih protiteles v serumu, 98-100 % preiskovancev pa je imelo titer vsaj 1:80.

Preiskovance v D-Pan-H5N1-002 so spremljali glede trajanja imunskega odziva. Deleži serološke zaščite 6, 12, 24 in 36 mesecev po prvem odmerku so bili:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004			
	6 mesecev po prvem odmerku n=256	12 mesecev po prvem odmerku n=559	24 mesecev po prvem odmerku n=411	36 mesecev po prvem odmerku n=387
Delež serološke zaščite ¹	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

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

V klinični študiji (Q-Pan-H5N1-001), v kateri je 140 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, dobilo dva odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Indonesia/05/2005, je bil odziv anti-HA protiteles naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Indonesia/05/2005		
	21. dan n=140	42. dan n=140	180. dan n=138
Delež serološke zaščite ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Delež serokonverzije ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Faktor serokonverzije ³	4,7	95,3	5,2

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

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 titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

4-kraten porast titrov nevtralizirajočih protiteles v serumu so 21 dni po prvem odmerku opazili pri 79,2 % preiskovancev, 21 dni po drugem odmerku pri 95,8 % in 6 mesecev po drugem odmerku pri 87,5 %.

V drugi študiji je 49 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, na dan 0 in 21 dobilo dva odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Indonesia/05/2005. Na 42. dan je bil delež serokonverzije anti-HA protiteles 98 %, vsi preiskovanci so bili serološko zaščiteni in faktor

serokonverzije je bil 88,6. Poleg tega so imeli vsi preiskovanci titre nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80.

Navzkrižni imunski odzivi na cepivo z adjuvansom AS03 in vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Odzivi anti-HA proti A/Indonesia/05/2005 so bili po uporabi cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Vietnam/1194/2004 naslednji:

Protitelesa anti-HA	A/Indonesia/5/2005		
	shema 0, 21 dni, (D-Pan-H5N1-002)	shema 0, 6 mesecev (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dni po drugem odmerku n=924	7 dni po drugem odmerku n = 47	21 dni po drugem odmerku n=48
Delež serološke zaščite ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Delež serokonverzije ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Faktor serokonverzije ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA $\geq$ 1:40

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq$ 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 titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

4-kraten porast titra nevtralizirajočih protiteles v serumu proti A/Indonesia/5/2005 so ugotovili pri >90 % preiskovancev po dveh odmerkih ne glede na shemo. Po dveh odmerkih apliciranih v razmaku 6 mesecev so vsi preiskovanci imeli titre vsaj 1:80.

Preiskovance v študiji D-Pan-H5N1-002 so spremljali glede trajanja prisotnosti anti-HA protiteles proti A/Indonesia/5/2005. Deleži serološke zaščite so bili 6. mesec 2,2 %, 12. mesec 4,7 %, 24. mesec 2,4 % in 36. mesec 7,8 %.

V drugi študiji (D-Pan-H5N1-007) pri 50 preiskovancih, starih od 18 do 60 let, so bili deleži serološke zaščite anti-HA protiteles 21 dni po drugem odmerku cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Vietnam/1194/2004 20 % proti A/Indonesia/5/2005, 35 % proti A/Anhui/01/2005 in 60 % proti A/Turkey/Turkey/1/2005.

Navzkrižni imunski odziv na cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Po dveh odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Indonesia/05/2005, uporabljenih na dan 0 in 21 pri 140 preiskovancih, starih od 18 do 60 let, je bil odziv protiteles anti-HA proti A/Vietnam/1194/2004 naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004	
	21. dan n = 140	42. dan n = 140
Delež serološke zaščite ¹	15 %	59,3 %
Delež serokonverzije ²	12,1 %	56,4 %
Faktor serokonverzije ³	1,7	6,1

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq$ 1:40.

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

³Faktor serokonverzije: razmerje med geometrične sredine titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

180. dan je bil delež serokonverzije 13 %.

4-kraten porast titrov nevtralizirajočih protiteles proti A/Vietnam v serumu je bil dosežen pri 49 % preiskovancev 21 dni po prvem odmerku, pri 67,3 % 21 dni po drugem odmerku in pri 44,9 % 6 mesecev po drugem odmerku.

Drugačne sheme cepljenja

V študiji D-H5N1-012 so raziskali podaljšan presledek med odmerki: skupina preiskovancev, starih od 18 do 60 let, je v tej študiji dobila dva odmerka cepiva Adjuvanrix v presledku 6 mesecev ali 12 mesecev. Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil pri preiskovancih, ki so dobili cepivo v presledku 6 mesecev, delež serološke zaščite proti A/Vietnam/1194/2004 89,6 % in delež odziva na cepivo 95,7 %. Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil pri preiskovancih, ki so dobili cepivo v presledku 12 mesecev, delež serološke zaščite proti A/Vietnam/1194/2004 92,0 % in delež odziva na cepivo 100 %.

V tej študiji so opažali tudi navzkrižne imunske odzive proti A/Indonesia/5/2005. Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil pri preiskovancih, ki so dobili cepivo v presledku 6 mesecev, delež serološke zaščite 83,3 % in delež odziva na cepivo 100 %. Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil pri preiskovancih, ki so dobili cepivo v presledku 12 mesecev, delež serološke zaščite 84,0 % in delež odziva na cepivo 100 %.

En odmerek cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Indonesia/05/2005, uporabljen po enem ali dveh odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Vietnam/1194/2004

V klinični študiji (D-Pan-H5N1-012) so preiskovanci, stari od 18 do 60 let, dobili cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA bodisi iz A/Vietnam/1194/2004 bodisi Indonesia/5/2005 šest mesecev po enem ali dveh primarnih odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Vietnam/1194/2004 na dan 0 (en odmerek) oz. na dan 0 in 21 (dva odmerka). Odzivi anti-HA so bili naslednji:

Protitelesa anti-HA	Proti A/Vietnam 21 dni po obnovitvi z A/Vietnam n = 46		Proti A/Indonesia 21 dni po obnovitvi z A/Indonesia n = 49	
	Po enem primarnem odmerku	Po dveh primarnih odmerkih	Po enem primarnem odmerku	Po dveh primarnih odmerkih
Delež serološke zaščite ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Obnovitveni delež serokonverzije ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Obnovitveni dejavnik ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$.

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

³Obnovitveni dejavnik; razmerje geometrične sredine titra (GMT) po obnovitvenem odmerku in GMT pred obnovitvenim odmerkom.

Ne glede na to, ali sta bili 6 mesecev prej uporabljena eden ali dva odmerka primarnega cepiva so bili deleži serološke zaščite proti A/Indonesia po odmerku cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Vietnam/1194/2004 > 80 %, deleži serološke zaščite proti A/Vietnam po odmerku cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Indonesia/05/2005 pa > 90 %. Ne glede na tip HA v cepivu in število prejšnjih odmerkov so vsi preiskovanci dosegli titer nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80 proti vsakemu od obeh sevov.

V drugi klinični študiji (D-Pan-H5N1-015) je 39 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, dobilo cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA, pridobljenega iz A/Indonesia/05/2005 štirinajst mesecev potem, ko so dobili dva odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA iz A/Vietnam/1194/2004 na dan 0 in 21. Delež serološke zaščite proti A/Indonesia je bil 21 dni po obnovitvenem cepljenju 92 % in 180. dan 69,2 %.

V klinični študiji (D-Pan-H5N1-038) je 387 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, prejelo 1 odmerek cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA, pridobljenega iz A/Indonesia/05/2005 36 mesecev potem, ko so prejeli dva odmerka A/Vietnam/1194/2004. Delež serološke zaščite proti A/Indonesia/05/2005 21. dni po obnovitvenem cepljenju je bil 100 %, delež serokonverzije po obnovitvenem cepljenju 99,7 % in faktor obnovitve 123,8.

Starejše osebe (> 60 let)

V še eni klinični študiji (D-Pan-H5N1-010) je 297 preiskovancev, starejših od 60 let (stratificiranih po razponih od 61 do 70, od 71 do 80 in > 80 let), prejelo enkratni ali dvojni odmerek AS03- cepivo z adjuvansom, ki vsebuje 3,75 mikrogramov HA, pridobljenega iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) na dan 0 in 21. 42. dan so bili odzivi protiteles proti HA naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	od 61 do 70 let		od 71 do 80 let		> 80 let	
	Enkratni odmerek N=91	Dvojni odmerek N=92	Enkratni odmerek N=48	Dvojni odmerek N=43	Enkratni odmerek N=13	Dvojni odmerek N=10
Delež serološke zaščite ¹	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Delež 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

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$.

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

³Faktor serokonverzije: razmerje geometrične sredine titra (GMT) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

Čeprav je bil ustrezen imunski odziv dosežen 42. dan po dveh dajanjih enkratnega odmerka cepiva z adjuvansom AS03, z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA, pridobljenega iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), so opazili večji odziv po dveh dajanjih dvojnega odmerka cepiva.

Zelo omejeni podatki pri seronegativnih osebah, starih > 80 let (N=5), so pokazali, da noben preiskovanec ni dosegel stopnje serološke zaščite po dveh dajanjih enkratnega odmerka cepiva z adjuvansom AS03, z vsebnostjo 3,75 mikrogramov HA, pridobljenega iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Vendar je bil po dveh dajanjih dvojnega odmerka cepiva delež serološke zaščite na 42. dan 75 %.

Preiskovance iz D-Pan-H5N1-010 so spremljali glede obstojnosti imunskega odziva. Stopnje serološke zaščite 6, 12 in 24 mesecev po cepljenju so bile naslednje:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004					
	6 mesecev po cepljenju		12 mesecev po cepljenju		24 mesecev po cepljenju	
	Enkratni odmerek (N=140)	Dvojni odmerek (N=131)	Enkratni odmerek (N=86)	Dvojni odmerek (N=81)	Enkratni odmerek (N=86)	Dvojni odmerek (N=81)
Delež serološke zaščite ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq 1:40$.

Poleg tega je imelo 44,8 % in 56,1 % preiskovancev v posameznih odmernih skupinah 4-kratno povečanje titrov nevtralizirajočih protiteles v serumu od 0. do 42. dne, 96,6 % in 100 % preiskovancev pa je imelo titer najmanj 1:80 na 42. dan.

Dvanajst in štiriindvajset mesecev po cepljenju so bili titri nevtralizirajočih protiteles naslednji:

Nevtralizirajoča protitelesa v serumu	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004			
	12 mesecev po cepljenju		24 mesecev po cepljenju	
	Enkratni odmerek N=51	Dvojni odmerek N=54	Enkratni odmerek N=49	Dvojni odmerek N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Delež serokonverzije ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
≥1:80 ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹Geometric Mean Titre - geometrična sredina titra;

²4-kratno povečanje titra nevtralizirajočih protiteles v serumu;

³% preiskovancev, ki so dosegli titer nevtralizirajočih protiteles v serumu vsaj 1:80.

Pri 297 preiskovancih, starejših od 60 let, sta delež serološke zaščite protiteles anti-HA in delež serokonverzije proti A/Indonesia/5/2005 na 42. dan po dveh odmerkih cepiva z adjuvansom AS03, ki vsebuje 3,75 mikrogramov HA, pridobljenega iz A/Vietnam/1194/2004, znašala 23 %, faktor serokonverzije pa je znašal 2,7. Titri nevtralizirajočih protiteles najmanj 1:40 oziroma najmanj 1:80 so bili doseženi pri 87 % oziroma 67 % od 87 preiskovancev.

Preiskovance iz študije D-Pan-H5N1-010, ki so prejeli enkratni odmerek, so spremljali glede obstojnosti protiteles anti-HA proti A/Indonesia/5/2005. Deleža serološke zaščite sta bila 16,3 % oziroma 4,7 % v 12. oziroma 24. mesecu. Deleža serokonverzije za nevtralizirajoča protitelesa proti A/Indonesia/5/2005 sta bila 15,7 % oziroma 12,2 % za 12. oziroma 24. mesec. Odstotka oseb, ki so dosegle titre nevtralizirajočih protiteles > 1/80, sta bila 54,9 % oziroma 44,9 % v 12. oziroma 24. mesecu.

Pediatrična populacija (otroci, stari od 6 mesecev do < 18 let)

Otroci, stari od 6 do < 36 mesecev

V klinični študiji (Q-Pan-H5N1-023) sta bila dva odmerka po 0,125 ml, z vsebnostjo seva A/Indonesia/2005 H5N1, injicirana na dan 0 in 21 37 otrokom, starim od 6 do < 36 mesecev.

Deleži serokonverzije za imunske odzive proti HA proti homolognemu (A/Indonesia/05/2005) sevu v tej starostni skupini na 42. dan (21 dni po drugem odmerku) so bili naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 dni po drugem odmerku (42. dan) N ¹ =33
Delež serokonverzije ²	100 %
Faktor serokonverzije ³	168,2

¹Imunogenost kohorte po protokolu (ATP - according to protocol);

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

³Faktor serokonverzije: razmerje recipročnega titra HI po cepljenju in recipročnega titra HI pred cepljenjem (dan 0).

Pri otrocih, starih od 6 do < 36 mesecev, ki so prejeli odmerek 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023), je imelo 100 % (N=31) delež odziva na cepivo za A/Indonezija/05/2005, 96,9 % (N=32) je imelo delež odziva

na cepivo za heterologni sev A/Vietnam/1194/2004 in 96,9 % (N=32) je imelo delež odziva na cepivo za heterologni sev A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Preiskovance, vključene v Q-Pan-H5N1-023, so spremljali glede obstojnosti imunskega odziva anti-HA proti homolognemu sevu A/Indonesia/05/2005 in heterolognim sevom A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 in A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 po 12 mesecih. Deleži serokonverzije 12 mesecev po drugem odmerku pri otrocih, starih od 6 do < 36 mesecev, so bili naslednji:

Protitelesa anti-HA	0,125 ml			
	Imunski odziv proti A/Indonesia/05/2005	Imunski odziv proti A/duck/Bangladesh/19097/2013	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004	Imunski odziv proti A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 mesecev po drugem odmerku N ¹ =33	12 mesecev po drugem odmerku N ¹ = 29	12 mesecev po drugem odmerku N ¹ = 29	12 mesecev po drugem odmerku N ¹ = 29
Delež serokonverzije ²	78,8 %	20,7 %	27,6 %	0 %

¹Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) na dan 385 (obstojnost);

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

Za študijo Q-PAN-H5N1-023, po primarnem cepljenju z dvema odmerkoma po 0,125 ml z vsebnostjo seva A/Indonesia/2005 (H5N1), so aplicirali en obnovitveni odmerek istega cepiva Q-H5N1 12 mesecev po tem. Imunski odziv proti HA proti A/Indonesia/05/2005 je bil ocenjen 7 dni po obnovitvenem odmerku. Stopnje serokonverzije so naslednje:

Protitelesa anti-HA	0,125 ml			
	Imunski odziv proti A/Indonesia/05/2005	Imunski odziv proti A/duck/Bangladesh/19097/2013	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004	Imunski odziv proti A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	7 dni po obnovitvenem odmerku N ¹ =33	7 dni po obnovitvenem odmerku N ¹ = 29	7 dni po obnovitvenem odmerku N ¹ = 29	7 dni po obnovitvenem odmerku N ¹ = 29
Delež serokonverzije ²	100 %	100 %	100 %	51,7 %

¹Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) na dan 392. po obnovitvenem odmerku;

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

Otroci, stari od 36 mesecev do < 18 let

V klinični študiji (D-Pan-H5N1-032) sta bila dva odmerka po 0,25 ml, z vsebnostjo seva A/Indonesia/2005 H5N1, aplicirana na dan 0 in 21 312 otrokom, starim od 3 do < 18 let. Spodnji rezultati so predstavljeni iz skupine, kjer so preiskovanci prejeli 2 odmerka (D0, D21) H5N1 Indonesia in 1 obnovitveni odmerek (D182) H5N1 Turkey (1,9 mikrogramov HA + AS03B), 1 odmerek (D364) cepiva Havrix. Enaindvajset dni po drugem odmerku (42. dan) so bili imunski odzivi glede na delež serokonverzije proti homolognemu sevu naslednji:

Protitelesa anti-	Imunski odziv proti	Imunski odziv A/Turkey/01/2005
-------------------	---------------------	--------------------------------

HA	A/Indonesia/05/2005			
	21 dni po drugem odmerku N ¹ =155		21 dni po drugem odmerku N ¹ =155	
	od 3 do < 10 let N ² =79	od 10 do < 18 let N ² =76	od 3 do < 10 let N ² =79	od 10 do < 18 let N ² =76
Delež serokonverzije ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Faktor serokonverzije ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) na dan 42;

²Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) na dan 42 za posamezno starostno skupino;

³Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili seronegativni pred cepljenjem in imajo zaščitni titer po cepljenju $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

⁴Faktor serokonverzije: razmerje recipročnega titra HI po cepljenju in recipročnega titra HI pred cepljenjem (dan 0).

Preiskovance z D-Pan-H5N1-032 so spremljali glede obstojnosti imunskega odziva proti homolognemu sevu A/Indonesia/05/2005 in heterolognemu sevu A/Turkey/01/2005 po 6 mesecih. Deleži serokonverzije na dan 182 pri otrocih, starih od 3 do < 18 let, so bili naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv A/Indonesia/05/2005		Imunski odziv A/Turkey/01/2005	
	Načrt 0, 21 dni		Načrt 0, 21 dni	
	Dan 182 N ¹ =155		Dan 182 N ¹ =155	
	od 3 do < 10 let N ² =79	od 10 do < 18 let N ² =76	od 3 do < 10 let N ² =79	od 10 do < 18 let N ² =76
Delež serokonverzije ³	83,5 %	73,7 %	55,7 %	40,8 %
Faktor serokonverzije ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) na dan 42;

²Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) na dan 42 za posamezno starostno skupino;

³Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili seronegativni pred cepljenjem in imajo zaščitni titer po cepljenju $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

⁴Faktor serokonverzije: razmerje recipročnega titra HI po cepljenju in recipročnega titra HI pred cepljenjem (dan 0).

Po primarnem cepljenju z dvema odmerkoma po 0,25 ml z vsebnostjo seva A/Indonesia/2005 (H5N1) so otroci, stari od 3 do < 18 let, v 6. mesecu prejeli en obnovitveni odmerek D-H5N1 z vsebnostjo A/Turkey/2005/HA (D -PAN-H5N1-032). Imunogenost protiteles po obnovitvenem odmerku proti A/Indonesia/05/2005 je bila ocenjena po 10 dneh (192. dan), obstojnost protiteles pa 6 mesecev (364. dan) po obnovitvenem odmerku. Deleži serokonverzije in faktorji serokonverzije v teh časovnih točkah so bili naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Indonesia/05/2005 ¹	
	Dan 192 N ¹ =127	
	od 3 do < 10 let N ² =68	od 10 do < 18 let N ² =59
Delež serokonverzije ⁵	100 %	100 %
Faktor serokonverzije ⁶	142,6	94,4
	Dan 364 N ³ =151	

	od 3 do < 10 let N ⁴ =79	od 10 do < 18 let N ⁴ =72
Delež serokonverzije ⁵	100 %	100 %
Faktor serokonverzije ⁶	42,4	30,4

¹Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) po 6 mesecih;

²Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) po 6 mesecih za posamezno starostno skupino;

³Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) po 12 mesecih;

⁴Imunogenost kohorte po protokolu (ATP) po 12 mesecih za posamezno starostno skupino;

⁵Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili seronegativni pred cepljenjem in imajo zaščitni titer po cepljenju $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra;

⁶Faktor serokonverzije: razmerje recipročnega titra HI po cepljenju in recipročnega titra HI pred cepljenjem (dan 0).

Podobni rezultati imunogenosti za primarno cepljenje so bili pridobljeni v klinični študiji (D-PAN-H5N1-009), izvedeni pri 102 otrocih, starih 3 do 5 in 6 do 9 let, ki so prejeli po 2 odmerka po 0,25 ml cepiva Adjupanrix s vsebnostjo A/Vietnam/1194/2004. Poleg tega je ta študija ovrednotila obstojnost proti homolognemu A/Vietnam/1194/2004 do 24 mesecev po drugem odmerku. Stopnja serokonverzije je bila 38,3 % za 3-5-letnike in 22,9 % za 6-9-letnike v 24. mesecu. Opazili so tudi navzkrižno reaktivne odzive protiteles proti heterolognemu sevu A/Indonesia/05/2005, ki so obstajali do 24 mesecev po drugem odmerku, čeprav so padali.

Podatki iz predkliničnih študij:

Sposobnost za indukcijo zaščite proti homolognim in heterolognim cepilnim sevom so ocenili predklinično s provokacijskim modelom pri belem dihurju.

V vsakem poskusu so štiri skupine s šestimi živalmi intramuskularno cepili s cepivom, ki je imelo kot adjuvans AS03 in je vsebovalo HA, pridobljen iz H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). V homolognem provokacijskem poskusu so raziskovali odmerke 15, 5, 1,7 ali 0,6 mikrograma HA, v heterolognem provokacijskem poskusu pa odmerke 15, 7,5, 3,8 ali 1,75 mikrograma HA. Kontrolne skupine so vključevale dihurje, ki so prejeli samo adjuvans, cepivo brez adjuvansa (15 mikrogramov HA) ali fiziološko raztopino fosfatnega pufra. Dihurje so cepili na 0. in 21. dan, nato pa so 49. dan intratrahealno prejeli letalen odmerek bodisi H5N1/A/Vietnam/1194/04 bodisi heterolognega H5N1/A/Indonesia/5/05. Od živali, ki so prejele cepivo z adjuvansom, jih je bilo proti smrtni homologni provokaciji zaščitnih 87 %, proti heterologni pa 96 %. Pri cepljenih živalih se je v primerjavi s kontrolnimi zmanjšalo tudi izločanje virusa iz zgornjih dihal, kar kaže na manjše tveganje za prenos virusa. V kontrolnih skupinah so vse živali – tako tiste, ki niso dobile adjuvansa, kot tiste, ki so ga – poginile ali so jih morali žrtvovati, ker so bile tik pred poginom, od tri do štiri dni po začetku provokacije.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v 'izjemnih okoliščinah'.

To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki 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:

polisorbat 80
oktoksinol 10
tiomersal
natrijev klorid (NaCl)
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)
kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)
kalijev klorid (KCl)
magnezijev klorid heksahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)
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

5 let.

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.

Za pogoje shranjevanja po mešanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje:

- eno pakiranje z 10 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml suspenzije z zamaškom iz butilne gume.
- eno pakiranje z 10 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 Adjupanrix 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) vsaj 15 minut pustiti, da dosežeta sobno temperaturo. Vsako posamezno vialo je potrebno pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), cepiva ne smete zmešati.
2. Cepivo zmešate tako, da s 5-ml injekcijsko brizgo izvlečete celotno vsebino viala adjuvansa in jo dodate v vialo z antigenom. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo 23-G. Če ta velikost igle ni na voljo, se lahko uporabi igla 21-G. Da lažje izvlečemo celotno vsebino, je treba vialo z adjuvansom držati obrnjeno na glavo.
3. Potem, ko adjuvans dodate antigenu, morate mešanico dobro pretresti. Pripravljeno cepivo je belkasta do rumenkasta homogena mlečna emulzija. Če opazite kakšno drugo spremembo, cepiva ne smete injicirati.
4. Po mešanju je količina cepiva Adjupanrix v viali vsaj 5 ml. Cepivo je treba uporabiti v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 4.2).
5. 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), cepiva ne smete injicirati.
6. Vsak odmerek cepiva, bodisi 0,5 ml ali 0,25 ml ali 0,125 ml, izvlecite v injekcijsko brizgo z ustrezno graduacijo in injicirajte intramuskularno. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo, ki ni večja od 23-G.
7. 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, ga je treba pred odvzemom posameznega odmerka vsaj 15 minut pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GlaxoSmithKline Biologicals SA
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgija

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

EU/1/09/578/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 19. oktober 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 31. julij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPPRABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
01069 Dresden
Nemčija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

GlaxoSmithKline Biologicals SA
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja cepiva je le na recept.

Cepivo Adjupanrix se lahko sprosti v promet le, če SZO/EU uradno razglasi pandemijo gripe in pod pogojem, da imetnik dovoljenja za promet s cepivom Adjupanrix upošteva uradno razglašen pandemski sev.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR):**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Zunaj obdobja pandemije bosta ohranjena normalni razpored in struktura PSUR s specifičnim pregledom posebej zanimivih neželenih učinkov in možnih neželenih učinkov, povezanih z adjuvansi. Vključeni morajo biti podatki o potekajočih študijah ali dejanski uporabi (če pride v poštev) seva za pripravljenost na pandemijo in vsi podatki o varnosti, relevantni v zvezi z adjuvantnim sistemom.

Za učinkovito spremljanje varnostnega profila cepiva Adjupanrix med uradno razglašeno pandemijo gripe H5N1, bo GSK Biologicals pripravil mesečne poenostavljene PSUR, ki jim bo priložen povzetek distribucije cepiva, kot je opisano v priporočilih CHMP za PhV načrte za cepiva proti pandemični gripi (EMA/359381/2009). Priprava in oddaja varnostnih poročil sta opisani spodaj.

Cilji poenostavljenega PSUR

Cilji poenostavljenega PSUR, kot jih je navedel CHMP, vključujejo naslednje:

- obvestiti regulativne organe o neželenih učinkih, ki so bili prejeti v vnaprej določenem časovnem obdobju in ki bi lahko imeli največje posledice za razmerje med koristjo in tveganjem v pandemiji;
- označiti vse predhodne varnostne pomisleke in jim dati prednost pri nadaljnji oceni v ustreznem časovnem okviru.

Pogostnost oddajanja

- Ura steče prvi ponedeljek po odpremljenju prve serije cepiva.
- Prvo zaključno zbiranje podatkov je 28 dni pozneje.
- Oddaja poročila bo najkasneje 43. dan (15 dni po zaključenem zbiranju podatkov), kot je dogovorjeno z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) med pandemijo gripe H1N1, ker bo 14. dan po zaključku zbiranja podatkov vedno padel na nedeljo.
- Poročila bodo prvih 6 mesecev pandemije predložena vsak mesec.
- Razpored (periodičnost) bodo GSK Biologicals in (so)poročevalec pregledovali v 6-mesečnih intervalih.

Struktura poenostavljenega PSUR

Poročilo bo obsegalo naslednje preglednice zbranih podatkov (z uporabo formata, določenega v priporočilih CHMP (EMA/359381/2009), v spodaj navedenem zaporedju:

1. Pregled vseh spontanah poročil na državo, stratificiranih po vrsti poročila (medicinsko potrjeno ali ni medicinsko potrjeno) in resnosti, za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.
2. Pregled vseh spontanah poročanih neželenih dogodkov po organskem sistemu (SOC), visokonivojskem izrazu (High Level Term - HLT) in prednostnem izrazu (Preferred Term - PT), stratificiranih po vrsti poročila (medicinsko potrjeno ali ni medicinsko potrjeno), vključno s številom poročil o primerih s smrtnim izidom, za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.
3. AESI (Adverse Events of Special Interest), stratificirani po vrsti poročila (medicinsko potrjeno ali ni medicinsko potrjeno). Kot AESI bodo opredeljeni:
 - nevritis: PT "nevritis"
 - konvulzije: ozka standardizirana MeDRA poizvedba (standardised MedDRA query - SMQ) "konvulzije"
 - anafilaksija: ozka SMQ "anafilaški reakcija" in ozka SMQ "angioedem"
 - encefalitis: ozka SMQ "neinfekcijski encefalitis"
 - vaskulitis: ozka SMQ "vaskulitis"
 - Guillain-Barréjev sindrom: ozka SMQ "Guillain-Barréjev sindrom" (PT "kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija" in "demielinizacijska polinevropatija" bosta navedena v kategoriji "demielinizacija")
 - demielinizacija: ozka SMQ "demielinizacija" (ker je v to SMQ vključen tudi GBS, bo prišlo do prekrivanja v številu primerov za ti dve kategoriji)
 - Bellova pareza: PT "Bellova pareza"
 - narkolepsija: PT "narkolepsija", SMQ "konvulzije", SMQ "generalizirani konvulzivni napadi po imunizaciji", SMQ "imunsko posredovane/avtoimunske motnje"
 - avtoimunske hepatitis: PT "avtoimunske hepatitis", SMQ "imunsko posredovane/avtoimunske motnje"
 - povišane koncentracije jetrnih encimov: PT "povišani jetrni encimi", SMQ "jetrne preiskave, znaki in simptomi"

- možne imunsko posredovane bolezni:
GSKMQ, pIMD

4. Resni neželeni učinki, ki niso navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SOC, HLT, PT), stratificirani po vrsti poročila (medicinsko potrjeno ali ni medicinsko potrjeno), za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.
5. Vsi spontano poročane neželeni učinki po starostni skupini, glede na SOC, HLT in PT, stratificirani po vrsti poročila (medicinsko potrjeno ali ni medicinsko potrjeno), za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno. Uporabljene bodo starostne skupine < 2 leti, od 2 do 8 let, ≥ 9 let, in neznana starost.
6. Vsi spontano poročani neželeni učinki (SOC, HLT, PT) pri nosečnicah, stratificirani po vrsti poročila (medicinsko potrjeno ali ni medicinsko potrjeno), za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.

Pri pripravi podatkov bodo upoštevana naslednja načela:

- Preglednica 1 PSUR bo temeljila na številu poročil, vse ostale preglednice pa bodo temeljile na številu neželenih učinkov (predstavljenih po nivoju PT, razvrščenih po organskem sistemu [SOC] in visokonivojskem terminu [HLT]).
- Vse preglednice bodo temeljile na generičnih podatkih, ne na podatkih, specifičnih za cepivo, glede na predpostavko, da v pomembnem deležu primerov ime cepiva ne bo posredovano. Za cepivo specifični podatki bodo ocenjeni v okviru obravnave signalov.
- "Kumulativno" pomeni vse neželene učinke od uporabe cepiva.
- Učinke, ki niso medicinsko potrjeni, predstavljajo učinki, ki so bili vneseni v svetovno podatkovno bazo klinične varnosti GSK (znano kot ARGUS) do zaključenega zbiranja podatkov. Tisti, ki še niso bili vneseni, bodo poročani v naslednjih PSUR-ih.
- "Resni" se nanaša na resnost po regulatornih kriterijih glede na izide, ta definicija se bo uporabljala v vseh preglednicah.
- Obrazci CIOMS I za smrtne primere in poročila GBS bodo priloženi v prilogah.

Posredovan bo kratek povzetek, v katerem bo izpostavljeno celotno število novih neželenih učinkov od zadnjega poenostavljenega PSUR, izpostavljeni bodo validirani signali in problematična področja, prioritizirano ovrednotenje signalov (v primeru množičnih signalov), zagotovljeni pa bodo tudi ustrezni časovni okviri za predložitev celotnega poročila o ovrednotenju signalov.

Signali, ki se pojavljajo pri nosečnicah, bodo povzeti v preglednici, ki bo vključevala naslednje podatkovne elemente: gestacijsko starost v času cepljenja, gestacijsko starost ob pojavu neželenega dogodka, neželeni dogodek in izid.

Poročilo o distribuciji cepiva

Za umestitev poročila o varnosti v kontekst bo vključen povzetek o distribuciji cepiva, ki bo obsegal podatke o številu odmerkov cepiva, distribuiranega v:

- i) državah članicah EU za proučevano obdobje po številki serije,
- ii) državah članicah EU kumulativno in
- iii) ostalih delih sveta.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Med pandemijo bo vlagatelj zbiral podatke o klinični varnosti in učinkovitosti pandemskega cepiva in te podatke posredoval v vrednotenje Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).	V odvisnosti od in po uvedbi cepiva ob prvem pojavu pandemije.
Med pandemijo bo vlagatelj izvajal perspektivno kohortno študijo, kot je navedeno v načrtu farmakovigilance.	V odvisnosti od in po uvedbi cepiva ob prvem pojavu pandemije.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PAKIRANJE, KI VSEBUJE 1 PAKIRANJE Z 10 VIALAMI SUSPENZIJE IN 1 PAKIRANJE
Z 10 VIALAMI EMULZIJE

1. IME ZDRAVILA

Adjupanrix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene, ki ustrezajo:

3,75 mikrogramom* uporabljenega seva (NIBRG-14), ki je podoben sevu A/VietNam/1194/2004 (H5N1)

Adjuvans AS03, ki je sestavljen iz skvalena, DL- α -tokoferola in polisorbata 80.

* hemaglutinin

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

polisorbat 80
oktoksinol 10
tiomersal
natrijev klorid (NaCl)
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)
natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)
kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)
kalijev klorid (KCl)
magnezijev klorid heksahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje.

10 vial: suspenzija (antigen)

10 vial: emulzija (adjuvans)

Količina, dobljena z mešanjem 1 viala suspenzije (2,5 ml) in 1 viala emulzije (2,5 ml), ustreza
10 odmerkom z 0,5 ml cepiva.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba.

Pred uporabo pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Suspenzijo in emulzijo morate pred uporabo zmešati skupaj.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/578/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI
PAKIRANJE Z 10 VIALAMI SUSPENZIJE**

1. IME ZDRAVILA

Suspenzija za emulzijo za injiciranje za cepivo Adjupanrix

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene, ki ustrezajo
3,75 mikrogramom hemaglutinina/odmerek

* Antigen: uporabljen sev (NIBRG-14), ki je podoben sevu A/VietNam/1194/2004 (H5N1)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

polisorbat 80

oktoksinol 10

tiomersal

natrijev klorid

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat

kalijev dihidrogenfosfat

kalijev klorid

magnezijev klorid heksahidrat

voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija antigena za injiciranje

10 vial: suspenzija

2,5 ml na vialo.

Po premešanju z emulzijo adjuvansa: **10 odmerkov** po 0,5 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba.

Pred uporabo pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN
DOSEGA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Suspenzijo morate pred uporabo zmešati izključno z emulzijo adjuvansa.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/578/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI
PAKIRANJE Z 10 VIALAMI EMULZIJE**

1. IME ZDRAVILA

Emulzija za emulzijo za injiciranje za cepivo Adjupanrix

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
kalijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

emulzija adjuvansa za injiciranje
10 vial: emulzija
2,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba.
Pred uporabo pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN
DOSEGA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Emulzijo morate pred uporabo zmešati izključno s suspenzijo antigena.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/578/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S SUSPENZIJO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Suspenzija antigena za cepivo Adjupanrix sev (NIBRG-14) podoben sevu A/VietNam/1194/2004 (H5N1)
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo zmešajte skupaj z emulzijo adjuvansa.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po premešanju: Uporabite v 24 urah. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Datum in ura mešanja:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

Po premešanju z emulzijo adjuvansa: 10 odmerkov po 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjevanje (2 °C - 8 °C), ne zamrzujte, zaščitite pred svetlobo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA Z EMULZIJO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Emulzija adjuvansa za cepivo Adjupanrix
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo zmešajte skupaj s suspenzijo antigena.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjevanje (2 °C – 8 °C), ne zamrzujte, zaščitite pred svetlobo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Adjupanrix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

Preden dobite to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Adjupanrix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Adjupanrix
3. Kako uporabljati cepivo Adjupanrix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Adjupanrix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Adjupanrix in za kaj ga uporabljamo

Kaj je cepivo Adjupanrix in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Adjupanrix uporabljamo za preprečevanje gripe v uradno razglašeni pandemski situaciji.

Pandemska gripa je vrsta gripe, ki se pojavi v presledkih, ki trajajo od manj kot 10 let do več desetletij in se hitro širi po vsem svetu. Znaki pandemske gripe so podobni simptomom običajne gripe, vendar pa so običajno hujši.

Kako deluje cepivo Adjupanrix

Po cepljenju naravni obrambni sistem telesa (imunski sistem) ustvari lastno zaščito (protitelesa) proti boleznim. Sestavine cepiva ne morejo povzročiti gripe.

Kot druga cepiva tudi cepivo Adjupanrix morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Adjupanrix

S cepivom Adjupanrix ne smete biti cepljeni

- če ste kdaj imeli nenadno, življenjsko ogrožajočo alergijsko reakcijo na katerokoli sestavino tega cepiva (navedene so v poglavju 6) ali na karkoli, kar je lahko prisotno v zelo majhnih količinah, kot so: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat (antibiotik) ali natrijev deoksiholat.
 - Znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika.
 - V pandemskih razmerah boste še vedno lahko prejeli cepivo. Vendar pa je pri tem treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja, ki mora biti v primeru pojava alergijske reakcije nemudoma na voljo.

Ne cepite se s cepivom Adjupanrix, če karkoli od naštetega velja za vas.

Če niste prepričani, se pred cepljenjem posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi:

Preden dobite cepivo Adjupanrix, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro

- če se je pri vas kdaj pojavila kakršnakoli alergijska reakcija (poleg nenadne, življenjsko ogrožajoče alergijske reakcije) na katerokoli sestavino cepiva Adjupanrix (navedene v poglavju 6), ali na tiomersal, jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat (antibiotik) ali natrijev deoksiholat.
- če imate resno okužbo z visoko telesno temperaturo (nad 38 °C). V tem primeru, bo zdravnik cepljenje običajno odložil, dokler ne boste ozdraveli. Blažja okužba, npr. prehlad, ne bi smela biti težava, vendar se pred cepljenjem s cepivom Adjupanrix o tem vseeno posvetujte s svojim zdravnikom.
- če imate težave z imunskim sistemom, saj bo vaš odziv na cepivo lahko slabši.
- če boste opravili preiskavo krvi za dokazovanje okužbe z določenimi virusi. V prvih nekaj tednih po cepljenju s cepivom Adjupanrix so lahko rezultati teh preiskav napačni. Zdravnika, ki želi opraviti takšne preiskave opozorite, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom Adjupanrix.
- če imate kakšno motnjo strjevanja krvi ali ste nagnjeni k podplutbam.

Omedlevica se lahko pojavi po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste omedleli pri kakšni predhodni injekciji.

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če ste v dvomih) se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro preden boste dobili cepivo Adjupanrix. To je zato, ker cepljenje morda ni priporočljivo ali ga je potrebno opraviti kasneje.

Otroci, stari < 6 let

Če vaš otrok dobi cepivo, morate vedeti, da so lahko neželeni učinki po drugem odmerku izrazitejši, zlasti zvišanje telesne temperature nad 38 °C. Zato je otroku po vsakem odmerku cepiva priporočljivo spremljati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za njeno znižanje, če je zvišana (npr. otroku dati paracetamol ali drugo zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature).

Druga zdravila in cepivo Adjupanrix

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali, boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo ali pa ste pred kratkim dobili kakršno koli drugo cepivo.

Še zlasti morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če dobivate kakšna zdravila (npr. kortikosteroide ali kemoterapijo za raka), ki vplivajo na imunski sistem. Cepivo Adjupanrix lahko dobite kljub temu, a vaš odziv nanj je lahko šibek.

Cepivo Adjupanrix ni namenjeno za dajanje ob istem času z nekaterimi z drugimi cepivi. Če pa je to potrebno, vam bodo drugo cepivo injicirali v drugo roko. Morebitni neželeni učinki so lahko resnejši.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to cepivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki, naštetih v poglavju 4, "Možni neželeni učinki", lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja z orodji in s stroji.

Najbolje je, da ugotovite, kako cepivo Adjupanrix vpliva na vas, preden opravljate te dejavnosti.

Cepivo Adjupanrix vsebuje tiomersal

Cepivo Adjupanrix kot konzervans vsebuje tiomersal in možno je, da se vam pojavi alergijska reakcija. Obvestite svojega zdravnika, če imate vi ali vaš otrok kakršnokoli znano alergijo.

Cepivo Adjupanrix vsebuje natrij in kalij

Cepivo Adjupanrix vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) in manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek. V bistvu je "brez natrija" in "brez kalija".

Cepivo Adjupanrix vsebuje polisorbata 80

To cepivo vsebuje 5 miligramov polisorbata 80 na odmerek. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok kakršnokoli znano alergijo.

3. Kako uporabljati cepivo Adjupanrix

Odrasli, stari 18 let in več

- Od 18. leta naprej: prejeli boste dva odmerka cepiva Adjupanrix (vsak po 0,5 ml). Drugi odmerek je potrebno dati po presledku najmanj treh tednov in do dvanajst mesecev po prvem odmerku.
- Od 80. leta naprej: morda boste prejeli dve dvojni injekciji cepiva Adjupanrix. Prvi dve injekciji je treba dati na izbrani datum, drugi dve injekciji pa po možnosti 3 tedne pozneje.

Otroci, stari od 6 mesecev do < 36 mesecev

Vaš otrok bo prejel dva odmerka (vsak po 0,125 ml, kar je enako četrtini odmerka za odrasle na posamezno injekcijo) cepiva Adjupanrix. Drugi odmerek bo prejel vsaj tri tedne po prvem odmerku.

Otroci in mladostniki, stari od 36 mesecev do < 18 let

Vaš otrok bo prejel dva odmerka (vsak po 0,25 ml, kar je enako polovici odmerka za odrasle na posamezno injekcijo). Drugi odmerek bo prejel vsaj tri tedne po prvem odmerku.

S cepivom Adjupanrix vas bo cepil zdravnik ali medicinska sestra.

- Cepivo Adjupanrix vam bodo injicirali v mišico.
- Navadno je to mišica na nadlakti.
- Dvojni injekciji boste dobili vsako v eno roko.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah. Med uporabo tega cepiva se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, ki lahko povzročijo nevarno nizek krvni tlak. Če ta ni zdravljen, lahko povzroči šok. Vaš zdravnik ve, da se to lahko zgodi in bo imel nujna zdravila pripravljena za uporabo.

Drugi neželeni učinki:

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri odraslih, starih ≥ 18 let

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb

- glavobol,
- občutek utrujenosti,
- bolečina, rdečina, oteklina ali zatrdlina na mestu injiciranja,

- zvišana telesna temperatura,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10 oseb

- občutek toplote, srbenje ali modrica na mestu injiciranja,
- močnejše znojenje, drgetanje, gripi podobni simptomi,
- oteklina vratnih, pod pazdušnih ali dimeljskih bezgavk.

Občasni: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 100 oseb

- mravljinčenje ali odrevenelost v rokah ali nogah,
- zaspanost,
- občutek omotice,
- driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje (navzea),
- srbenje, izpuščaj,
- splošno slabo počutje,
- nespečnost.

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri otrocih, starih od 6 do < 36 mesecev

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- prebavni simptomi (kot sta driska in bruhanje),
- zmanjšan apetit,
- zaspanost,
- bolečina na mestu injiciranja,
- zvišana telesna temperatura,
- razdražljivost/nerazpoloženost.

Pogosti: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- rdečina in oteklina na mestu injiciranja.

Občasni: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 100 odmerkov cepiva

- (trda) oteklina, krasta, modrica in ekcem na mestu injiciranja,
- oteklost obraza,
- izpuščaj, vključno z rdečimi lisami,
- koprivnica.

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri otrocih, starih od 3 do < 6 let

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- zmanjšan apetit,
- zaspanost,
- bolečina na mestu injiciranja,
- razdražljivost/nerazpoloženost.

Pogosti: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- prebavni simptomi (kot so navzea, driska, bruhanje in bolečine v trebuhu),
- zvišana telesna temperatura,
- rdečina in oteklina na mestu injiciranja.

Občasni: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 100 odmerkov cepiva

- glavobol,
- izpuščaj,
- bolečine v mišicah,
- utrujenost,
- mrzlica,

- modrica in srbenje na mestu injiciranja.

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri otrocih, starih od 6 do < 18 let

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- glavobol,
- bolečine v mišicah,
- bolečine v sklepih,
- bolečina na mestu injiciranja,
- utrujenost.

Pogosti: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10 odmerkov cepiva

- prebavni simptomi (kot so navzea, driska, bruhanje in bolečine v trebuhu),
- povečano znojenje,
- zvišana telesna temperatura,
- rdečina in oteklina na mestu injiciranja,
- mrzlica.

Občasni: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 100 odmerkov cepiva

- zmanjšan apetit,
- razdražljivost/nerazpoloženost,
- zaspanost,
- otrplost,
- omotica,
- omedlevica,
- drgetanje,
- izpuščaj,
- kožne razjede,
- mišično-skeletna togost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- pazdušne bolečine.

Pri otrocih, starih od 3 do 9 let, so opazili tudi naslednje neželene učinke: modrice, tresenje in povečano znojenje.

Neželeni učinki, naštetih spodaj, so se pojavili pri cepivih s H1N1, ki vsebujejo AS03. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu Adjupanrix. Če se pojavi kateri od spodaj navedenih neželenih učinkov nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro:

- Alergijske reakcije, ki nevarno znižajo krvni tlak. Če ta ni zdravljen, lahko povzroči šok. Vaš zdravnik ve, da se to lahko zgodi in bo imel nujna zdravila pripravljena za uporabo.
- Epileptični krči.
- Generalizirane kožne reakcije, vključno z urtikarijo (koprivnico).

Neželeni učinki, ki so navedeni spodaj, so se pojavili v dnevih ali tednih po cepljenju s cepivi, s katerimi se vsako leto cepi proti gripi. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu Adjupanrix. Če se pojavi kateri od spodaj navedenih neželenih učinkov, morate to nemudoma povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Zelo redki: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10 000 oseb

- težave z vašimi možgani in živci, kot je vnetje osrednjega živčevja (encefalomielitis), vnetje živcev (nevritis) ali vrsta ohromitve, imenovana Guillain-Barréjev sindrom,
- vnetje žil (vaskulitis). Ta lahko povzroči izpuščaje na koži, bolečine v sklepih in težave z ledvicami.

Redki: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 1000 oseb

- resna zbadajoča ali kljuvajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev,
- znižanje števila trombocitov. To lahko povzroči krvavitve ali modrice.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Adjupanrix

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pred premešanjem cepiva:

Suspenzije in emulzije ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Po premešanju cepiva:

Po premešanju morate cepivo uporabiti v 24 urah. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Adjupanrix

- **Učinkovina:**

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene*, ki ustrezajo:

uporabljenemu sevu (NIBRG-14), ki je podoben sevu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)
3,75 mikrogramov** na 0,5 ml odmerek

* namnožen v jajcih

** izražen v mikrogramih hemaglutinina

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

- **Adjuvans:**

Cepivo vsebuje "adjuvans" AS03. Ta adjuvans vsebuje skvalen (10,69 miligramov), DL- α -tokoferol (11,86 miligramov) in polisorbitat 80 (4,86 miligramov). Adjuvansi se uporabljajo za izboljšanje imunskega odziva na cepivo.

- **Druge sestavine cepiva (pomožne snovi):**

Pomožne snovi so: polisorbitat 80, oktaksinol 10, tiomersal, natrijev klorid (NaCl), natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4) kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4), kalijev klorid (KCl), magnezijev klorid heksahidrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$) in voda za injekcije.

Izgled cepiva Adjupanrix in vsebina pakiranja

Suspenzije je brezbarvna, rahlo opalescentna tekočina.
Emulzija je belkasta do rumenkasta homogena mlečna tekočina.

Pred uporabo cepiva je treba oba dela zmešati skupaj. Cepivo, pripravljeno za uporabo, je belkasta do rumenkasta homogena mlečna tekoča emulzija.

Eno pakiranje cepiva Adjupanrix vsebuje:

- eno pakiranje z 10 vialami po 2,5 ml suspenzije (antigen)
- eno pakiranje z 10 vialami po 2,5 ml emulzije (adjuvans)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgija

Za vse informacije o tem cepivu se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

Polska

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

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 Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v 'izjemnih okoliščinah'.
To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.
Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o zdravilu in
posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Adjupanrix 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) vsaj 15 minut pustiti, da dosežeta na sobno temperaturo. Vsako posamezno vialo je potrebno pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), cepiva ne smete zmešati.
2. Cepivo zmešate tako, da s 5-ml injekcijsko brizgo izvlečete celotno vsebino viala adjuvansa in jo dodate v vialo z antigenom. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo 23-G. Če ta velikost igle ni na voljo, se lahko uporabi igla 21-G. Da lažje izvlečemo celotno vsebino, je treba vialo z adjuvansom držati obrnjeno na glavo.
3. Potem, ko adjuvans dodate antigenu, morate mešanico dobro pretresti. Pripravljeno cepivo je belkasta do rumenkasta homogena mlečna tekoča emulzija. Če opazite kakšno drugo spremembo, cepiva ne smete injicirati.
4. Po mešanju je količina cepiva Adjupanrix v viali vsaj 5 ml. Cepivo je treba uporabiti v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 3 "Kako uporabljati cepivo Adjupanrix").
5. 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), cepiva ne smete injicirati.
6. Vsak odmerek cepiva z 0,5 ml ali 0,25 ml ali 0,125 ml izvlecite v injekcijsko brizgo z ustrezno graduacijo in injicirajte intramuskularno. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo, ki ni večja od 23-G,
7. 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, ga je treba pred odvzemom posameznega odmerka vsaj 15 minut pustiti, da doseže sobno temperaturo.

Cepiva se ne sme dajati v žilo (intravaskularno).

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