

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 poročanih simptomov (npr.

utrujenost, glavobol, artralgija, 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
Artralgija	NP	15,4%
Mialgija	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 µg 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 zaščitnih 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 (Na₂HPO₄)

kalijev dihidrogenfosfat (KH₂PO₄)

kalijev klorid (KCl)

voda za injekcije

Viala z emulzijo:

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na₂HPO₄)

kalijev dihidrogenfosfat (KH₂PO₄)

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

12 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.

Neuporabljeno 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

EU/1/10/624/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23/03/2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI
IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

IB Biomedical Corporation of Quebec doing business as
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Kanada G1P 4R8

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izdaja cepiva je le na recept.

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

• POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Predlagatelj/Imetnik dovoljenja za promet se bo z državami članicami dogovoril o ukrepih za lažjo identifikacijo in sledljivost pandemskega cepiva A/H1N1, uporabljenega pri posameznem bolniku, da bi čim bolj zmanjšali napake pri uporabi cepiva ter v pomoč bolnikom in zdravnikom pri poročanju o neželenih učinkih. Imetnik dovoljenja za promet mora preveriti morebitne možnosti zamenjave načrtov z drugimi pandemskimi cepivi, ki so na trgu v EU.
- Predlagatelj/Imetnik dovoljenja za promet se bo z državami članicami dogovoril o mehanizmih, ki bodo bolnikom in zdravnikom omogočali stalen dostop do posodobljenih informacij o cepivu Arepanrix.
- Predlagatelj/Imetnik dovoljenja za promet se bo z državami članicami dogovoril o zagotavljanju ciljanega obveščanja za zdravnike, ki mora obravnavati naslednje:
 - Pravilno pripravo cepiva pred uporabo.
 - Neželene učinke, ki imajo pri prijavljanju prednost, tj. smrtne in življenje ogrožajoče neželene učinke, nepričakovane hude neželene učinke, neželene učinke posebnega pomena (AESI).
 - Minimalne podatkovne elemente, ki jih je treba sporočiti v vsakem poročilu, da se olajša vrednotenje in identifikacija uporabljenega cepiva pri posamezni osebi, vključno z imenom cepiva, izdelovalcem in številko serije.

- Način poročanja, če je bil uveljavljen specifičen sistem poročanja o neželenih učinkih,

• DRUGI POGOJI

Uradno sproščanje serije: V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/EC z vsemi spremembami opravi sproščanje serije državni laboratorij ali laboratorij, imenovan v ta namen.

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 3,05 (September 2009), predstavljeni v modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet, vzpostavljen in da deluje preden začne tržiti zdravilo in ves čas uporabe cepiva.

Vlaganje PSUR med pandemijo gripe:

Med obdobjem pandemije pogostnost predložitve rednih dopolnjenih poročil o varnosti, kot je opredeljena v 24. členu uredbe (ES) št. 726/2004 ne bo zadoščala za spremljanje varnosti pandemskega cepiva, pri katerem je pričakovati visoko raven izpostavljenosti v kratkem časovnem obdobju. Takšne okoliščine zahtevajo hitro prijavljanje varnostnih informacij, ki so lahko pri pandemiji izjemno pomembne za razmerje med koristjo in tveganjem. V luči obsega izpostavljenosti bo takojšnja analiza kumulativnih informacij o varnosti ključnega pomena za regulativno odločanje in zaščito prebivalstva, ki bo cepljeno. Imetnik dovoljenja za promet bo mesečno vlagal poenostavljeno redno posodobljeno poročilo o varnosti s časovnim razporedom, obliko in vsebino, opredeljenimi v [Priporočilih za farmakovigilančni načrt CHMP kot del načrta za obvladovanje tveganja, ki mora biti vložen z vlogo za pridobitev dovoljenja za promet s cepivom proti pandemski gripi \(EMA/359381/2009\)](#) in morebitnimi poznejšimi posodobitvami.

Načrt za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo opravil študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, ki so podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici 4 (januar 2010) načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predstavljenem v modulu 1.8.2. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih posodobitvah načrta za obvladovanje tveganja v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Predlagatelj/Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednji program študij, katerih rezultati služijo kot osnova za stalno ponovno oceno razmerja med koristjo in tveganjem.

Področje	Opis	Rok
Kakovost	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se obvezuje, da ne bo sproščal serij, pripravljenih z uporabo podaljšane oblike/postopka polnjenja, dokler ne bodo vloženi in odobreni relevantni validacijski podatki (RR#7Q5).	31. januar 2010
Kakovost	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo postavil največ 20 % zmanjšanje vsebnosti HA za zdravilno učinkovino in bo opravil pregled, ko bodo na voljo podatki za H1N1. (izhaja iz Q1 RR#13)	26. februar 2010
Klinični del	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo predložil skrajšano poročilo o naslednji študiji, izvedeni pri otrocih:	

	študija Q-Pan H1N1-003 (6 mesecev do 8 let, določitev odmerka) - skrajšano poročilo po 1. odmerku 1. vala uporabe (imunološki podatki, spontano in nespontano zabeleženi simptomi ter resni neželeni učinki) - skrajšano poročilo po 2. odmerku 1. in 2. vala uporabe (imunološki podatki, spontano in nespontano zabeleženi simptomi ter resni neželeni učinki)	05. marec 2010 04. junij 2010
Klinični del	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo predložil skrajšano poročilo o naslednji študiji, izvedeni pri odraslih: študija Q-Pan H1N1-001 skrajšano poročilo za po 1. in po 2. odmerku (≥ 18 let, določitev odmerka, adjuvantno cepivo v primerjavi z navadnim)	30. april 2010
Klinični del	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo predložil skrajšano poročilo o naslednji študiji, izvedeni pri odraslih: študija Q-Pan H1N1-019 (od 18 do 60 let, učinek TIV [trivalentnega cepiva proti gripi] in sočasna uporaba) - skrajšano poročilo po 3. odmerku (imunološki podatki ter spontano in nespontano zabeleženi simptomi, resni neželeni učinki)	04. junij 2010
Klinični del	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo predložil skrajšano poročilo o naslednji študiji, izvedeni pri otrocih: študija Q-Pan H1N1-031 (od 9 do 17 let, varnost/imunogenost) - skrajšano poročilo po 1. in po 2. odmerku (imunološki podatki ter spontano in nespontano zabeleženi simptomi, resni neželeni učinki)	04. junij 2010
Klinični del	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo predložil skrajšano poročilo o naslednji študiji, izvedeni pri otrocih: študija Q-Pan H1N1-032 (od 2 do 5 mesecev, varnost/imunogenost) - skrajšano poročilo po 1. in po 2. odmerku (imunološki podatki ter spontano in nespontano zabeleženi simptomi, resni neželeni učinki)	08. julij 2010 (v pričakovanju vključitve preiskovancev in razpoložljivosti podatkov)
Farmakovigilanca	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet bo podprl eno prospektivno in eno retrospektivno kohortno študijo varnosti cepiva Arepanrix pri vsaj 9.000 pacientih, v skladu s protokoli, vloženimi z načrtom za obvladovanje tveganja. Vmesni in končni rezultati bodo predloženi en teden potem, ko bodo na voljo.	Časovnica je opisana v načrtu za obvladovanje tveganja. <u>Prospektivna kohorta</u>: začetek 23. oktobra 2009, prve končne točke bodo na voljo februarja

		2010. <i>Retrospektivna kohorta</i> : predvideni začetek februarja 2010, preliminarna analiza aprila.
Farmakovigilanca	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo predložil rezultate študije registra nosečnosti, izvedene s cepivom Arepanrix.	Rezultati, vključno s celotno preliminarno analizo, morajo biti vključeni v (poenostavljeni) PSUR.
Farmakovigilanca	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo podprl študijo učinkovitosti cepiva Arepanrix, ki že poteka, in bo predložil rezultate en teden potem, ko bodo na voljo.	Rezultati bodo vloženi 1 teden potem, ko bodo na voljo. Študija začeta oktobra 2009, končno poročilo predvideno aprila 2010.
Farmakovigilanca	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo podprl postavtorizacijsko študijo pri imunsko oslabeledih osebah (odrasli s HIV), ki jo izvaja PCIRN (<i>Public Health Agency of Canada – Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network</i>), in da bo posredoval končne rezultate.	Posodobljeni status in razpoložljivi podatki, vključno s celotno preliminarno analizo, morajo biti vključeni v (poenostavljeni) PSUR.
Farmakovigilanca	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo zagotovil mehanizme za takojšnjo proučitev vprašanj v zvezi z razmerjem koristi in tveganj cepiva. Imetnik dovoljenja za promet mora posredovati seznam vseh pomembnih podatkovnih baz, pripravljenih za uporabo za takojšnjo proučitev vprašanj, ki zadevajo razmerje koristi in tveganj cepiva. Navesti mora podrobnosti o teh podatkovnih bazah (npr. viri podatkov, značilnosti podatkov, možna analiza).	O značilnostih in veljavnosti teh virov se je treba dogovoriti z EMEA v 1 mesecu po odločbi Komisije o izdaji dovoljenja za promet, da bi izvedli dodatne študije za prihajajoče ovrednotenje koristi in tveganj.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PAKIRANJE, KI VSEBUJE 1 PAKIRANJE S 50 VIALAMI SUSPENZIJE IN 2 PAKIRANJI S 25 VIALAMI EMULZIJE

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

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

3,75 mikrogramom*
seva A/California/7/2009 (X-179A) podobnega sevu A/California/7/2009 (H1N1)v

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

* hemaglutinin

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje

50 vial: suspenzija (antigen)
50 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 DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, 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 SNOLI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

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

EU/1/10/624/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja cepiva je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PAKIRANJE S 50 VIALAMI SUSPENZIJE (ANTIGEN)

1. IME ZDRAVILA

Suspenzija za emulzijo za injiciranje za cepivo Arepanrix
cepivo proti pandemski gripi (H1N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

inaktivirani delci virusa gripe, ki vsebujejo antigene*, ki ustrezajo

3,75 mikrogramom hemaglutinina/odmerek

*Antigen: sev A/California/7/2009 (X-179A) podoben sevu A/California/7/2009 (H1N1)v

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija antigena za injiciranje

50 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 DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, 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, Rixensart – Belgija

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

EU/1/10/624/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja cepiva je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PAKIRANJE S 25 VIALAMI EMULZIJE (ADJUVANS)

1. IME ZDRAVILA

Emulzija za emulzijo za injiciranje za Arepanrix

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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
25 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 DOSEGA IN
POGLEDA 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, Rixensart – Belgija

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

EU/1/10/624/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja cepiva je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S SUSPENZIJO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Suspenzija antigena za Arepanrix
cepivo proti pandemski gripi
sev A/California/7/2009 (X-179A) podoben sevu A/California/7/2009 (H1N1)v
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 Arepanrix
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

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

Za najnovejše informacije glejte spletno stran Evropske agencije za zdravila (EMA):
<http://www.ema.europa.eu/>.

Natančno preberite navodilo, preden dobite to cepivo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Navodilo vsebuje:

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

1. Kaj je cepivo Arepanrix in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Arepanrix je cepivo za preprečevanje pandemije gripe (influenca).

Pandemska gripa je vrsta gripe, ki se pojavi vsakih nekaj desetletij in se hitro širi po vsem svetu. Simptomi pandemske gripe so podobni simptomom običajne gripe, vendar pa so lahko hujši.

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Arepanrix

Cepiva Arepanrix ne smete dobiti:

- če ste kdaj imeli nenadno, življenje ogrožajočo alergijsko reakcijo na katerokoli sestavino cepiva Arepanrix (sestavine so navedene na koncu tega navodila) ali katerokoli snov, ki je lahko prisotna v sledovih, in sicer: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid ali natrijev deoksiholat. Znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika. Vendar bo v primeru pandemije cepljenje za vas morda priporočljivo, če bo takoj na voljo ustrezna medicinska oprema za primer alergijske reakcije.

Če ste negotovi, se pred cepljenjem posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri cepljenju s cepivom Arepanrix:

- če se je pri vas kdaj pojavila kakršnakoli alergijska reakcija (poleg nenadne, življenje ogrožajoče alergijske reakcije) na katerokoli sestavino cepiva, tiomersal, jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid ali natrijev deoksiholat (glejte poglavje 6, Dodatne informacije).

- če imate hudo 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 predstavlja težave, vendar se pred cepljenjem s cepivom Arepanrix o tem vseeno posvetujte s svojim zdravnikom.
 - če je vaš imunski sistem oslabiljen (kot na primer pri imunosupresivni terapiji, npr. kortikosteroidno zdravljenje ali kemoterapija pri raku),
 - če boste opravili preiskavo krvi za dokazovanje okužbe z določenimi virusi. V prvih nekaj tednih po cepljenju s cepivom Arepanrix so lahko rezultati teh preiskav napačni. Zdravnika, ki želi opraviti takšne preiskave opozorite, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom Arepanrix.
- V kateremkoli od navedenih primerov **OBVESTITE SVOJEGA ZDRAVNIKA ALI MEDICINSKO SESTRO**, saj cepljenje ni priporočljivo ali ga je potrebno opraviti kasneje.

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

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če imate kakšno motnjo strjevanja krvi ali ste nagnjeni k podplutbam.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravnika obvestite tudi, če ste bili pred kratkim cepljeni s katerimkoli drugim cepivom.

Cepivo Arepanrix je mogoče dati hkrati s sezonskimi cepivi proti gripi, ki ne vsebujejo adjuvansa.

Osebe, ki so dobile cepivo proti sezonski gripi brez adjuvansa, lahko dobijo cepivo Arepanrix po presledku vsaj treh tednov.

O uporabi cepiva Arepanrix z drugimi cepivi ni podatkov; prav tako ni podatkov o uporabi cepiva z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenega z drugačnim postopkom, z drugimi cepivi kot s sezonskim cepivom proti gripi brez adjuvansa. Če pa se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba cepiva injicirati v različne okončine. V takih primerih se morate zavedati, da so neželeni učinki lahko izrazitejši.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, mislite, da ste noseči, nameravate zanositi, to povejte svojemu zdravniku. Posvetujte se z zdravnikom, ali morate dobiti cepivo Arepanrix.

Cepivo Arepanrix lahko dobite med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4, "Možni neželeni učinki", lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah cepiva Arepanrix

To cepivo vsebuje kot konzervans tiomersal, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo. Obvestite svojega zdravnika, če imate kakršnokoli alergijo.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) in manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija" in "brez kalija".

3. Kako uporabljati cepivo Arepanrix

V skladu z uradnimi priporočili vas bo cepil zdravnik ali medicinska sestra.

Cepivo vam bodo injicirali v mišico (po navadi na nadlahti).

Odrasli, vključno s starejšimi osebami in otroki od 10. leta naprej

Dobili boste en odmerek (0,5 ml) cepiva.

Klinični podatki s cepivom z AS03 z vsebnostjo HA iz H1N1v, pridobljenim z drugačnim postopkom, kažejo, da lahko zadošča en sam odmerek.

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

Otroci, stari od 6 mesecev do 9 let

Otrok bo dobil en odmerek (0,25 ml) cepiva.

Če je uporabljen drugi odmerek (0,25 ml), ga bo otrok dobil vsaj tri tedne po prvem odmerku.

Otroci, mlajši od 6 mesecev

Cepljenje v tej starostni skupini trenutno ni priporočeno.

Če je za prvi odmerek uporabljeno cepivo Arepanrix, je priporočljivo, da se cepljenje tudi dokonča s cepivom Arepanrix (in ne z drugim cepivom proti H1N1).

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo Arepanrix neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

Po cepljenju se lahko pojavijo alergijske reakcije, ki v redkih primerih povzročijo šok. Zdravniki se tega zavedajo in imajo pripravljeno nujno zdravljenje za takšne primere.

Pogostnost neželenih učinkov, navedenih spodaj, je določena po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 cepljeni osebi od 10 cepljenih oseb)

Pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 cepljenih oseb od 100 cepljenih oseb)

Občasni (pojavijo se pri 1 do 10 cepljenih oseb od 1.000 cepljenih oseb)

Redki (pojavijo se pri 1 do 10 cepljenih oseb od 10.000 cepljenih oseb)

Zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 cepljenih oseb)

Neželeni učinki, ki so navedeni spodaj, so se pojavili v kliničnih študijah s cepivom Arepanrix (H5N1) pri odraslih, vključno s starejšimi osebami. V teh kliničnih študijah je bila večina neželenih učinkov blagih in kratkotrajnih. Neželeni učinki so na splošno podobni tistim, ki se pojavijo pri cepivih proti sezonski gripi.

Te neželene učinke so s podobnimi pogostnostmi opazali tudi v kliničnih študijah s podobnim cepivom (H1N1) pri odraslih, vključno s starejšimi osebami, in pri otrocih, starih od 10 do 17 let; izjemi sta pordelost (občasna pri odraslih in pogosta pri starejših osebah) in zvišana telesna temperatura (občasna pri odraslih in starejših). Prebavni simptomi in drgetanje so bili pogostejši pri otrocih, starih od 10 do 17 let. Pri otrocih, starih od 3 do 9 let, ki so prejeli prvi polovični odmerek za odrasle podobnega cepiva (H1N1), so bili neželeni učinki podobni neželenim učinkom poročanih pri odraslih, z izjemo drgetanja, znojenja in prebavnih simptomov, ki so bili pogostejše poročani pri otrocih, starih od 3 do 9 let.

Poleg tega, so pri otrocih, starih od 3 do 5 let zelo pogosto poročali o zaspanosti, razdražljivosti in izgubi apetita.

Zelo pogosti:

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

Pogosti:

- rdečina in oteklina na mestu injiciranja
- zvišana telesna temperatura
- znojenje
- drgetanje
- driska, siljenje na bruhanje

Občasni:

- reakcije na mestu injiciranja kot so modrica, zatrdlina, srbenje, občutek toplote
- otekle pod pazdušne bezgavke
- omotica
- splošno slabo počutje
- neobičajna oslabeledost
- slabost, bolečine v želodcu, dispepsija
- nespečnost
- mravljinčenje ali odrevenelost v rokah ali nogah.
- težko dihanje
- bolečina v prsnem košu
- srbenje, izpuščaj
- bolečina v hrbtu ali vratu, mišična okorelost, mišični krči, bolečina v rokah ali nogah.

Pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev, ki so dobili polovični odmerek podobnega cepiva (H1N1) za odrasle, sta se zvišana telesna temperatura in razdražljivost pojavili pogosteje kot pri otrocih, starih od 3 do 9 let, ki so dobili polovični odmerek podobnega cepiva (H5N1) za odrasle (0,25 ml).

Pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev, ki so dobili dva odmerka po 0,25 ml (polovični odmerek za odrasle), so bili neželeni učinki po drugem odmerku izrazitejši, še zlasti zvišana telesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ki se je pojavila zelo pogosto.

Ti neželeni učinki običajno minejo brez zdravljenja v 1 do 2 dneh. Če ne prenehajo, SE POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM.

Neželeni učinki, naštetih spodaj, so se pojavili med spremljanjem podobnega cepiva H1N1 po prihodu na trg. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu Arepanrix

- Alergijske reakcije z nevarnim znižanjem krvnega tlaka, ki lahko brez zdravljenja povzročijo šok. Zdravniki vedo, da se to lahko zgodi, in imajo za takšne primere na voljo zdravila za nujno uporabo.
- Generalizirane kožne reakcije vključno z otekanjem obraza in urtikarijo (koprivnico).
- Napadi krčev zaradi zvišane telesne temperature.

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 Arepanrix.

Redki

- Hujša zbadajoča ali kljuvajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev.
- Znižanje števila trombocitov s posledičnim pojavom krvavitev ali modric.

Zelo redki

- Vaskulitis (vnetje žil, ki lahko povzroči izpuščaje na koži, bolečine v sklepih in težave z ledvicami).
- Nevrološke motnje, npr. encefalomyelitis (vnetje osrednjega živčevja), nevritis (vnetje živcev) in vrsta ohromitve, imenovana Guillain-Barréjev sindrom.

Če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov, morate to nemudoma povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

5. Shranjevanje cepiva Arepanrix

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. Dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Arepanrix

- **Zdravilna učinkovina:**

inaktivirani delci 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** 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), ki spodbuja boljši odziv. Ta adjuvans vsebuje skvalen (10,69 miligramov), DL- α -tokoferol (11,86 miligramov) in polisorbat 80 (4,86 miligramov).

- **Pomožne snovi:**

Pomožne snovi so: tiomersal, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid in voda za injekcije.

Izgled cepiva Arepanrix in vsebina pakiranja

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje

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

Emulzija je belkasta homogena tekočina.

Pred uporabo je treba obe komponenti zmešati skupaj. Cepivo, pripravljeno za uporabo, je belkasta emulzija.

Eno pakiranje cepiva Arepanrix vsebuje:

- eno pakiranje s 50 vialami po 2,5 ml suspenzije (antigen)
- dve pakiranj s 25 vialami po 2,5 ml emulzije (adjuvans)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12

România

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

grippeA@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

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

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

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

Navodilo je bilo odobreno

Cepivo Arepanrix je pridobilo dovoljenje za promet pod «posebnimi pogoji». To pomeni, da so potrebni o tem zdravilu še dodatni dokazi. Evropska agencija za zdravila (EMA) bo redno ponovno pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo in posodobila to navodilo za uporabo, če bo potrebno.

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

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 3 "Kako uporabljati cepivo Arepanrix").
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.

Cepiva se ne sme dajati v žilo (intravaskularno).

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