

**DODATEK I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

Celvapan suspenzija za injiciranje  
cepivo proti gripi (H1N1)v (s celimi inaktiviranimi virusi, pridobljenimi iz celic Vero)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cepivo proti gripi z inaktiviranimi virusi, ki vsebuje antigen seva\*:

A/California/07/2009 (H1N1)v                      7,5 mikrograma\*\*  
na odmerek 0,5 ml

\* razmnožen v celicah Vero (neprekinjena celična linija sesalskega izvora)

\*\* izraženo v mikrogramih hemaglutinina

V enem pakiranju je več odmerkov. Število odmerkov na vialo je navedeno v poglavju 6.1.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje

Cepivo je bistra do opalescentna, prosojna suspenzija.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe, ki jo povzroča virus A(H1N1)v 2009 (glejte poglavje 4.4).

Cepivo Celvapan je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje upoštevajo dostopne podatke potekajočih kliničnih študij pri zdravih preiskovancih, ki so dobili dva odmerka cepiva Celvapan (H1N1)v.

Iz kliničnih študij je bilo pridobljeno malo podatkov o imunogenosti in varnosti cepiva Celvapan (H1N1)v pri odraslih, starostnikih in otrocih (glejte poglavja 4.4, 4.8. in 5.1).

Odrasli in starostniki

En odmerek 0,5 ml naj bo injiciran na izbran datum.

Drugi odmerek cepiva naj bo injiciran po premoru najmanj treh tednov.

Otroci in mladostniki od 3 do 17 let

En odmerek 0,5 ml na izbran datum.

Drugi odmerek cepiva naj bo injiciran po preteku najmanj treh tednov.

Otroci, stari od 6 do 35 mesecev

En odmerek 0,5 ml na izbran datum.

Drugi odmerek cepiva naj bo injiciran po preteku najmanj treh tednov.

Otroci, mlajši od 6 mesecev  
Pri tej starostni skupini cepljenje trenutno ni priporočljivo.

Za dodatne informacije glejte poglavji 4.8 in 5.1.

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

#### Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno, najbolje v deltoidno mišico oziroma v anterolateralni del stegna, odvisno od mišične mase osebe.

### **4.3 Kontraindikacije**

Anafilaktična reakcija v anamnezi (npr. življenjsko nevarna) zaradi preobčutljivosti na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledih (npr. formaldehid, benzonaza, saharoza).

Glejte poglavje 4.4 za posebna opozorila in previdnostne ukrepe.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pričakuje se, da cepivo ščiti le pred gripo, ki jo povzročijo sevi, podobni A/California/07/2009 (H1N1)v.

Pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) na zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov ali ostanke v sledih, npr. formaldehid, benzonazo ali saharozo, je treba biti previden.

Pri uporabi cepiva Celvapan so se pojavile preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.8). Takšne reakcije so se pojavile tako pri osebah z več alergijami v anamnezi, kot tudi pri osebah brez alergije.

Kot pri vseh cepivih za injiciranje morata biti vedno takoj na voljo ustrezno medicinsko zdravljenje in zdravniški nadzor, če bi po cepljenju prišlo do sicer redke anafilaktične reakcije.

Cepljenje je treba odložiti pri bolnikih, ki imajo hujše obolenje z zvišano telesno temperaturo ali akutno okužbo.

Cepiva Celvapan ne smete v nobenem primeru injicirati v žilo.

Ni podatkov o subkutanem injiciranju cepiva Celvapan. Zato mora zdravnik oceniti koristi in morebitna tveganja cepljenja oseb s trombocitopenijo ali motnjami strjevanja krvi, ki bi povzročile kontraindikacije za intramuskularno injiciranje, razen če morebitni koristni učinki odtehtajo tveganje za krvavitve.

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

S cepljenjem verjetno ne boste izzvali zaščitnega odziva pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

Ni podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi potrjevali zamenljivost cepiva Celvapan z drugimi cepivi proti (H1N1)v.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Celvapan z drugimi cepivi ni. Če pa menite, da je hkratno cepljenje z drugimi cepivi potrebno, je treba cepiva injicirati v različni 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 metode ELISA za določanje protiteles proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1), virusu hepatitisa C in še posebej virusu 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 odziva na cepivo.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnost zdravila Celvapan v nosečnosti in obdobju dojenja je bila preverjena pri majhnem številu nosečnic.

Podatki od nosečnic, cepljenih z različnimi inaktiviranimi sezonskimi cepivi brez adjuvansa, pa niso pokazali malformacij ali toksičnosti cepiva za plod ali novorojenčka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri živalih z uporabo cepiv s sevom H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 in A/Indonesia/05/2005) niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost samic, bregjost, razvoj zarodka/ploda, kotitev ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Če menite, da je potrebno, lahko cepivo Celvapan uporabljate tudi v času nosečnosti, ob upoštevanju uradnih priporočil.

Cepivo Celvapan se lahko uporablja tudi pri doječih materah.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji lahko vplivajo določeni neželeni učinki, ki so navedeni v poglavju 4.8 "Neželeni učinki".

#### 4.8 Neželeni učinki

- Klinična preizkušanja cepiva Celvapan (H1N1)v

##### Odrasli in starostniki

V klinični študiji so odmere 7,5 µg cepiva Celvapan (H1N1)v dajali odraslim osebam, starim od 18 do 59 let (N= 101) in starostnikom, starejšim od 60 let (N=101). Podatki o varnosti po prvem in drugem cepljenju kažejo podoben varnostni profil kot pri cepivih proti gripi s sevom H5N1.

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih preskušanjih cepiva Celvapan (H1N1)v pri zdravih odraslih osebah in starostnikih, so navedeni v spodnji preglednici.

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih preskušanjih cepiva (H1N1)v		
Organski sistem (SOC)	Prednostni izraz MedDRA	Pogostnost <sup>1</sup>
INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI	nazofaringitis	pogosti
PSIHIATRIČNE MOTNJE	nespečnost	pogosti
BOLEZNI ŽIVČEVJA	glavobol omotica	zelo pogosti pogosti
OČESNE BOLEZNI	draženje oči	pogosti
BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA	faringolaringealne bolečine	pogosti
BOLEZNI PREBAVIL	bolečine v trebuhu	pogosti
BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA	hiperhidroza izpuščaj urtikarija	pogosti pogosti pogosti
BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA	artralgijska mialgijska	pogosti pogosti
SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE	utrujenost pireksija mrzlica slabo počutje reakcije na mestu injiciranja <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolečine na mestu injiciranja</li> <li>• zatrdlina na mestu injiciranja</li> <li>• eritem na mestu injiciranja</li> <li>• oteklina na mestu injiciranja</li> <li>• zvihrano gibanje uda na mestu injiciranja</li> </ul>	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti

Pogostost neželenih učinkov temeljni na naslednji lestvici: 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 ( $< 1/10.000$ )

#### Otroci in mladostniki od 3 do 17 let starosti

V kliničnem preskušanju so 51 otrokom in mladostnikom, starim od 9 do 17 let, ter 51 otrokom, starim od 3 do 8 let, dali odmerek cepiva Celvapan (H1N1)v 7,5 µg. Pojavnost in narava simptomov po prvem in drugem cepljenju sta bili podobni kot pri odraslih in starostnikih, ki so prejeli cepivo Celvapan.

#### Otroci, stari od 6 do 35 mesecev

V kliničnem preskušanju so 69 dojenčkom in majhnim otrokom, starim od 6 do 35 mesecev, dali odmerek cepiva Celvapan (H1N1)v 7,5 µg.

<sup>1</sup> predstavlja največjo pogostnost, ugotovljeno bodisi v populaciji zdravih odraslih oseb bodisi populaciji zdravih starostnikov.

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v pediatričnih kliničnih preskušanjih cepiva CELVAPAN (H1N1)v, so navedeni v spodnji preglednici.

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih preskušanjih cepiva (H1N1)v				
Organski sistem (SOC)	Prednostni izraz MedDRA	Pogostnost		
		9 - 17 let	3 - 8 let	6 – 35 mesecev
PRESNOVNE IN PREHRANSKE MOTNJE	zmanjšan apetit	-	-	pogosti
PSIHIATRIČNE MOTNJE	motnje spanja nemirnost	- -	-	zelo pogosti pogosti
BOLEZNI ŽIVČEVJA	glavobol jok zaspanost	pogosti - -	pogosti - -	pogosti pogosti pogosti
UŠESNE BOLEZNI, VKLJUČNO Z MOTNJAMI LABIRINTA	vrtočlavinica	pogosti	-	-
BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA	kašelj	-	-	pogosti
BOLEZNI PREBAVIL	bolečine v trebuhu navzea bruhanje driska	pogosti pogosti pogosti -	- - pogosti pogosti	pogosti pogosti pogosti pogosti
BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA	hiperhidroza izpuščaj	-	-	pogosti pogosti
BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA	mialgija bolečine v udih	pogosti pogosti	- -	- -
SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE	utrujenost pireksija mrzlica razdražljivost slabo počutje reakcije na mestu injiciranja • bolečine na mestu injiciranja • zatrdlina na mestu injiciranja • eritem na mestu injiciranja • oteklina na mestu injiciranja	- - pogosti - - - zelo pogosti pogosti pogosti pogosti	pogosti pogosti pogosti - - - pogosti pogosti pogosti pogosti	- zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti

Pogostost neželenih učinkov temelji na naslednji lestvici: 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 ( $< 1/10.000$ )

- Klinična preskušanja z različico cepiva Celvapan, ki vsebuje sev cepiva proti H5N1

Klinična preskušanja z različico cepiva Celvapan, ki vsebuje sev cepiva proti H5N1 (glejte poglavje 5.1) so opravili pri približno 3700 osebah (v starosti med 18. in 60. letom in več) ter pri skupinah s posebnim tveganjem s po približno 300 preiskovanci, in sicer pri imunsko kompromitiranih osebah in bolnikih s kroničnimi boleznimi.

Večina neželenih učinkov je bilo blagih, kratkotrajnih in glede na vrst podobnih tistim, ki jih povzročijo cepiva proti gripi. Po drugem odmerku cepiva je bilo manj neželenih učinkov kot po prvem. Varnostni profil pri zdravih osebah, starejših od 60 let, imunsko kompromitiranih osebah in bolnikih s kroničnimi boleznimi je bil podoben kot pri zdravih osebah.

- Spremljanje po pridobitvi dovoljenja za promet

#### Pandemska opazovalna študija s cepivom Celvapan (H1N1)v

V opazovalni varnostni študiji, v katero je bilo vključenih 3216 oseb, starih od 6 mesecev do 60 let in več, je bila narava neželenih učinkov skladna z neželenimi učinki, opaženimi v drugih kliničnih študijah pri odraslih in otrocih. Naslednji neželeni učinki so bili opaženi z večjo pogostnostjo kot v drugih kliničnih študijah:

##### Odrasle osebe, stare 18 let ali več:

Zelo pogosti: bolečine na mestu injiciranja, pordelost na mestu injiciranja, bolečine v mišicah  
Občasni: gripi podobna bolezen

##### Otroci in mladostniki od 5 do 17 let:

Zelo pogosti: utrujenost, glavobol  
Občasni: kašelj

##### Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let:

Zelo pogosti: pordelost na mestu injiciranja, zaspanost, razdražljivost, zmanjšan apetit, jok

#### Celvapan (H1N1)v

Izkušnje v obdobju trženja pri odraslih osebah in otrocih, ki so prejeli cepivo Celvapan (H1N1)v so pokazale naslednje dodatne neželene učinke.

Pogostnost teh neželenih učinkov ni znana.

##### Bolezni imunskega sistema:

Anafilaktična reakcija\* / preobčutljivost\*

##### Bolezni živčevja:

Vročinski krči  
Hipostenzija

##### Bolezni kože in podkožja:

Angioedem

\*Takšne reakcije se lahko kažejo z dihalno stisko, hipotenzijo, tahikardijo, tahipnejo, cianozo, zvišano telesno temperaturo, vročinskimi oblivi, angioedemom in urtikarijo.

##### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Bolečine v udu (v večini zabeleženih primerov bolečina v roki, v katero je bilo vneseno cepivo)

## Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Gripi podobna bolezen

### Trivalentna cepiva proti sezonski gripi

Med spremljanjem trivalentnih cepiv proti sezonski gripi izdelanih na jajcih po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih:

#### Občasni:

Generalizirane kožne reakcije

#### Redki:

Nevralgija, parestezije, prehodna trombocitopenija

#### Zelo redki:

Vaskulitis s prehodno prizadetostjo ledvic.

Nevrološke motnje, kot so encefalomyelitis, nevritis in Guillain-Barréjev sindrom.

#### 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 za zdravilo. 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 J07BB01

Klinične študije s cepivom Celvapan (H1N1) v trenutno dajejo naslednje informacije:

- Podatki o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po dajanju dveh odmerkov cepiva Celvapan (H1N1) v zdravim odraslim osebam, starih vsaj 18 let.
- Podatki o varnosti in imunogenosti, dobljenih tri tedne po dajanju dveh odmerkov cepiva Celvapan (H1N1) v zdravim otrokom, starih od 6 mesecev do 17 let.

Klinične študije, v katerih so na dan 0 in dan 21 uporabili različico cepiva Celvapan s HA iz seva A/Vietnam/1203/2004 (H5N1), dajejo naslednje informacije:

- Podatki o varnosti in imunogenosti pri zdravih odraslih, vključno s starostniki.
- Podatki o varnosti in imunogenosti pri skupinah s posebnim tveganjem (imunsko kompromitiranih osebah in bolnikih s kroničnimi boleznimi).

#### Odziv imunskega sistema na sev A/California/07/2009(H1N1)v

Imunogenost cepiva, ki vsebuje 7,5 µg HA iz seva A/California/07/2009 (H1N1) v brez adjuvansa, so ovrednotili v kliničnih preskušanjih pri odraslih osebah, starih vsaj 18 let (N=200), pri otrocih in mladostnikih, starih od 3 do 17 let (N=102) ter pri dojenčkih in majhnih otrocih, starih od 6 do 35 mesecev (N=68), z režimom na dan 0 in 21.



## Odrasli, stari vsaj 18 let

Odstotek serozaščite, odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni z enkratno radialno hemolizo (SRH, single radial haemolysis) za protitelesa proti HA po cepljenju odraslih, starih med 18 in 59 let, ter starejših oseb, starih 60 let in več, so bili naslednji:

Test SRH	Vsi preiskovanci		Seronegativni preiskovanci v izhodišču ( $\leq 4 \text{ mm}^2$ )	
	21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
od 18 do 59 let	N=99		N=33	
Odstotek serozaščite*	75,8 % (66,1; 83,8)	80,8 % (71,7; 88,0)	69,7 % (51,3; 84,4)	78,8 % (61,1; 91,0)
Odstotek serokonverzije**	64,6 % (54,4; 74,0)	70,7 % (60,7; 79,4)	69,7 % (51,3; 84,4)	78,8 % (61,1; 91,0)
Faktor serokonverzije***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
$\geq 60$ let	N=101		N=22	
Odstotek serozaščite*	76,2 % (66,7; 84,1)	82,2 % (73,3; 89,1)	50,0 % (28,2; 71,8)	63,6 % (40,7; 82,8)
Odstotek serokonverzije**	28,7 % (20,1; 38,6)	35,6 % (26,4; 45,8)	50,0 % (23,2; 71,8)	63,6 % (40,7; 82,8)
Faktor serokonverzije***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

\* površina SRH  $>25 \text{ mm}^2$

\*\* bodisi površina SRH  $25 \text{ mm}^2$  (če je osnovni vzorec negativen) bodisi 50-odstotno povečanje površine SRH, če je začetni vzorec  $>4 \text{ mm}^2$

\*\*\* geometrična sredina povečanja

Odstotek oseb, ki imajo titer nevtralizirajočih protiteles  $\geq 40$ , ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po cepljenju odraslih, starih od 18 do 59 let, in starostnikov, starih 60 let ali več, so bili naslednji:

Test MN	Vsi preiskovanci		Seronegativni preiskovanci v izhodišču ( $<1:10$ )	
	21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
od 18 do 59 let	N=100		N=39	
Odstotek seronevtralizacije*	87,0 % (78,8; 92,9)	98,0 % (92,9; 99,8)	74,4 % (57,9; 87,0)	97,4 % (86,2; 99,9)
Odstotek serokonverzije**	80,0 % (70,8; 87,3)	86,9 % (78,6; 92,8)	84,6 % (69,5; 94,1)	97,4 % (86,2; 99,9)
Faktor serokonverzije***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
$\geq 60$ let	N=101		N=34	
Odstotek seronevtralizacije*	70,3 % (60,4; 79,0)	82,2 % (73,3; 89,1)	55,9 % (37,9; 72,8)	76,3 % (59,8; 88,6)
Odstotek serokonverzije**	55,4 % (45,2; 65,3)	71,3 % (61,4 %; 79,9)	73,5 % (55,6; 87,1)	94,7 % (82,3; 99,4)
Faktor serokonverzije***	5,0 (3,8; 6,6)	7,6 (5,9; 9,9)	7,1 (4,4; 11,3)	15,0 (10,1; 22,2)

\* titer MN  $\geq 1:40$

\*\*  $>4$ -kratno povečanje titra MN

\*\*\* geometrična sredina povečanja

Perzistenca protiteles proti HA 180 dni po prvem odmerku cepiva, izmerjena z enkratno radialno hemolizo (SRH, single radial haemolysis) in testom mikroneutralizacije (MN) po cepljenju odraslih, starih med 18 in 59 let, ter starejših oseb, starih 60 let in več, so bili naslednji:

Perzistenca protiteles	Vsi preiskovanci		Seronegativni preiskovanci v izhodišču (<1:10)	
	181. dan		181. dan	
	Test SRH	Test MN	Test SRH	Test MN
od 18 do 59 let	N=98	N=98	N=33	N=32
Odstotek serozaščite / seroneutralizacije*	80,6 % (71,4;87,9)	94,9 % (88,5;98,3)	78,8 % (61,1;91,0)	90,6 % (75,0;98,0)
Odstotek serokonverzije**	68,4 % (58,2;77,4)	83,7 % (74,8;90,4)	78,8 % (61,1;91,0)	96,9 % (83,8;99,9)
Faktor serokonverzije***	3,6 (2,9;4,4)	15,0 (11,0;20,4)	8,0 (5,7;11,4)	33,0 (17,7;50,8)
≥60 let	N=101	N=101	N=22	N=24
Odstotek serozaščite / seroneutralizacije*	80,2 % (71,1;87,5)	79,2 % (68,9;85,8)	59,1 % (36,4;79,3)	66,7 % (44,7;84,4)
Odstotek serokonverzije**	30,7 % (21,9;40,7)	54,5 % (44,2;64,4)	59,1 % (36,4;79,3)	83,3 % (62,6;95,3)
Faktor serokonverzije***	1,8 (1,5;2,1)	4,6 (3,7;5,7)	1,6 (2,2;1,3)	8,9 (5,6;14,0)

\* površina SRH >25 mm<sup>2</sup>; titer MN ≥1:40;

\*\* bodisi površina SRH > 25 mm<sup>2</sup> (če je osnovni vzorec negativen) bodisi 50-odstotno povečanje površine SRH, če je začetni vzorec >4 mm<sup>2</sup>; >4-kratno povečanje titra MN;

\*\*\* geometrična sredina povečanja

#### Otroci in mladostniki od 3 do 17 let starosti

Odstotek serozaščite, odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni z enkratno radialno hemolizo (SRH) za protitelesa proti HA po cepljenju otrok in mladostnikov, starih med 3 in 17 let, so bili naslednji:

Test SRH	Vsi preiskovanci		Seronegativni preiskovanci v izhodišču (≤4 mm <sup>2</sup> )	
	21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
od 3 do 8 let	N=51		N=31	
Odstotek serozaščite*	51,0 % (36,6; 65,2)	88,2 % (76,1; 95,6)	58,1 % (39,1; 75,5)	93,5 % (78,6; 99,2)
Odstotek serokonverzije**	47,1 % (32,9; 61,5)	88,2 % (76,1; 95,6)	58,1 % (39,1; 75,5)	93,5 % (78,6; 99,2)
Faktor serokonverzije***	3,5 (2,5; 4,9)	8,6 (6,6; 11,3)	5,8 (3,9; 8,8)	15,0 (12,4; 18,1)
od 9 do 17 let	N=50		N=29	
Odstotek serozaščite*	80,0 % (66,3; 90,0)	88,0 % (75,7; 95,5)	82,8 % (64,2; 94,2)	93,1 % (77,2; 99,2)
Odstotek serokonverzije**	74,0 % (59,7; 85,4)	84,0 % (70,9; 92,8)	82,8 % (64,2; 94,2)	93,1 % (77,2; 99,2)
Faktor serokonverzije***	6,8 (5,0; 9,2)	8,9 (6,6; 11,9)	9,8 (6,9; 14,0)	13,8 (10,3; 18,4)

\* površina SRH >25 mm<sup>2</sup>

\*\* bodisi površina SRH > 25 mm<sup>2</sup> (če je osnovni vzorec negativen) bodisi 50-odstotno povečanje površine SRH, če je začetni vzorec >4 mm<sup>2</sup>

\*\*\* geometrična sredina povečanja

Odstotek oseb, ki imajo titer nevtralizirajočih protiteles  $\geq 40$ , ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po cepljenju otrok in mladostnikov, starih od 3 do 17 let, so bili naslednji:

Test MN	Vsi preiskovanci		Seronegativni preiskovanci v izhodišču (<1:10)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
od 3 do 8 let	N=51		N=47	
Odstotek seronevtralizacije*	84,3 % (71,4; 93,0)	100,0 % (93,0; 100,0)	83,0 % (69,2; 92,4)	100,0 % (92,5; 100,0)
Odstotek serokonverzije**	94,1 % (83,8; 98,8)	100,0 % (93,0; 100,0)	93,6 % (82,5; 98,7)	100,0 % (92,5; 100,0)
Faktor serokonverzije***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (9,7; 18,8)	158,2 (131,1; 215,7)
od 9 do 17 let	N=51		N=27	
Odstotek seronevtralizacije*	94,1 % (83,8; 98,8)	100,0 % (93,0; 100,0)	91,2 % (76,3; 98,1)	100,0 % (89,7; 100,0)
Odstotek serokonverzije**	100,0 % (93,0; 100,0)	100,0 % (93,0; 100,0)	100,0 % (89,7; 100,0)	100,0 % (89,7; 100,0)
Faktor serokonverzije***	33,3 (22,2; 50,0)	115,6 (87,4; 152,8)	29,2 (17,9; 47,7)	137,5 (99,5; 189,9)

\* titer MN  $\geq 1:40$

\*\* >4-kratno povečanje titra MN

\*\*\* geometrična sredina povečanja

Perzistenca protiteles proti HA 180 dni in 360 dni po prvem odmerku cepiva, izmerjena z enkratno radialno hemolizo (SRH) in testom mikronevtralizacije (MN) po cepljenju otrok in mladostnikov, starih med 3 in 17 let je bila naslednja:

Perzistenca protiteles	181. dan		361. dan	
	Test SRH	Test MN	Test SRH	Test MN
od 9 do 17 let	N=50	N=47	N=29	N=27
Odstotek serozaščite / seronevtralizacije*	98,0 % (89,9; 99,9)	100 % (92,5; 100,0)	96,6 % (82,2; 99,9)	88,9 % (70,8; 97,6)
Odstotek serokonverzije**	92,0 % (80,8; 97,8)	100 % (92,5; 100,0)	93,1 % (77,2; 99,2)	96,3 % (81,0; 99,9)
Faktor serokonverzije***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
od 3 do 8 let	N=51	N=47	N=33	N=31
Odstotek serozaščite / seronevtralizacije*	79,6 % (65,7; 89,8)	100 % (92,5; 100,0)	54,5 % (36,4; 71,9)	100 % (88,8; 100,0)
Odstotek serokonverzije**	77,6 % (63,4; 88,2)	100 % (92,5; 100,0)	57,6 % (39,2; 74,5)	96,8 % (83,3; 99,9)
Faktor serokonverzije***	5,6 (4,5; 7,1)	59,5 (45,1; 78,3)	4,5 (3,4; 6,1)	26,5 (18,5; 37,9)

\* površina SRH  $>25 \text{ mm}^2$ ; titer MN  $\geq 1:40$ ;

\*\* bodisi površina SRH  $> 25 \text{ mm}^2$  (če je osnovni vzorec negativen) bodisi 50-odstotno povečanje površine SRH, če je začetni vzorec  $>4 \text{ mm}^2$ ; >4-kratno povečanje titra MN;

\*\*\* geometrična sredina povečanja

## Dojenčki in otroci, stari od 6 do 35 mesecev

Odstotek serozaščite, odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni z enkratno radialno hemolizo (SRH) za protitelesa proti HA po cepljenju otrok, starih med 6 in 35 mesecev, so bili naslednji:

Test SRH	Vsi preiskovanci		Seronegativni preiskovanci v izhodišču ( $\leq 4 \text{ mm}^2$ )	
	21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
od 6 do 11 mesecev	N=19		N=15	
Odstotek serozaščite*	31,6 % (12,6; 56,6)	78,9 % (54,4; 93,9)	33,3 % (11,8; 61,6)	80,0 % (51,9; 95,7)
Odstotek serokonverzije**	31,6 % (12,6; 56,6)	84,2 % (60,4; 96,6)	33,3 % (11,8; 61,6)	80,0 % (51,9; 95,7)
Faktor serokonverzije***	1,9 (1,2; 3,0)	7,6 (4,9; 11,7)	2,1 (1,1; 3,7)	9,0 (5,6; 14,5)
od 12 do 35 mesecev	N=49		N=40	
Odstotek serozaščite*	24,5 % (13,3; 38,9)	95,9 % (86,0; 99,5)	20,0 % (9,1; 35,6)	95,0 % (83,1; 99,4)
Odstotek serokonverzije**	22,4 % (11,8; 36,6)	91,8 % (80,4; 97,7)	20,0 % (9,1; 35,6)	95,0 % (83,1; 99,4)
Faktor serokonverzije***	1,8 (1,4; 2,5)	11,2 (9,3; 13,4)	1,8 (1,3; 2,5)	12,5 (10,7; 14,5)

\* površina SRH  $> 25 \text{ mm}^2$

\*\* bodisi površina SRH  $> 25 \text{ mm}^2$  (če je osnovni vzorec negativen) bodisi 50-odstotno povečanje površine SRH, če je začetni vzorec  $> 4 \text{ mm}^2$

\*\*\* geometrična sredina povečanja

Odstotek oseb, ki imajo titer nevtralizirajočih protiteles  $\geq 40$ , ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po cepljenju otrok in mladostnikov, starih od 6 do 35 mesecev, so bili naslednji:

Test MN	Vsi preiskovanci		Seronegativni preiskovanci v izhodišču ( $< 1:10$ )	
	21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
od 6 do 11 mesecev	N=17		N=17	
Odstotek seronevtralizacije*	35,3 % (14,2; 61,7)	100 % (82,4; 100,0)	35,3 % (14,2; 61,7)	100 % (82,4; 100,0)
Odstotek serokonverzije**	76,5 % (50,1; 93,2)	100 % (82,4; 100,0)	76,5 % (50,1; 93,2)	100 % (82,4; 100,0)
Faktor serokonverzije***	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)
od 12 do 35 mesecev	N=49		N=48	
Odstotek seronevtralizacije*	55,1 % (40,2; 69,3)	100 % (92,7; 100,0)	54,2 % (39,2; 68,6)	100,0 % (92,6; 100,0)
Odstotek serokonverzije**	75,5 % (61,1; 86,7)	100 % (92,7; 100,0)	75,0 % (60,4; 86,4)	100,0 % (92,6; 100,0)
Faktor serokonverzije***	6,6 (4,6; 9,4)	108,0 (75,5; 154,5)	6,7 (4,7; 9,6)	112,4 (78,7; 160,5)

\* titer MN  $\geq 1:40$

\*\*  $> 4$ -kratno povečanje titra MN

\*\*\* geometrična sredina povečanja

Perzistenca protiteles proti HA 180 dni in 360 dni po prvem odmerku cepiva, izmerjena z enkratno radialno hemolizo (SRH) in testom mikroneutralizacije (MN) po cepljenju dojenčkov in majhnih otrok, starih med 6 in 35 mesecev je bila naslednja:

Perzistenca protiteles	181. dan		361. dan	
	Test SRH	Test MN	Test SRH	Test MN
od 12 do 35 mesecev	N=47	N=47	N=31	N=31
Odstotek serozaščite / seroneutralizacije*	68,1 % (52,9; 80,9)	100 % (92,5; 100,0)	48,8 % (30,2; 66,9)	90,3 % (74,2; 98,0)
Odstotek serokonverzije**	63,8 % (48,5; 77,3)	100 % (92,5; 100,0)	45,2 % (27,3; 64,0)	93,5 % (78,6; 99,2)
Faktor serokonverzije***	5,7 (4,7; 7,0)	40,2 (29,2; 55,4)	4,1 (3,0; 5,5)	18,3 (11,2; 29,2)
od 6 do 11 mesecev	N=16	N=13	N=13	N=11
Odstotek serozaščite / seroneutralizacije*	37,5 % (15,2; 64,6)	100 % (75,3; 100,0)	30,8 % (9,1; 61,4)	81,8 % (48,2; 97,7)
Odstotek serokonverzije**	37,5 % (15,2; 64,6)	100 % (75,3; 100,0)	30,8 % (9,1; 61,4)	100 % (71,5; 100,0)
Faktor serokonverzije***	2,9 (2,0; 4,4)	19,3 (13,8; 27,0)	2,6 (1,5; 4,2)	17,6 (7,1; 43,4)

\* površina SRH >25 mm<sup>2</sup>; titer MN ≥1:40;

\*\* bodisi površina SRH > 25 mm<sup>2</sup> (če je osnovni vzorec negativen) bodisi 50-odstotno povečanje površine SRH, če je začetni vzorec >4 mm<sup>2</sup>; >4-kratno povečanje titra MN;

\*\*\* geometrična sredina povečanja

Po cepljenju z 12-mesečnim poživitvenim odmerkom s trivalentnim cepivom proti gripi z dovoljenjem za promet za sezono gripe na severni polobli v l. 2010/2011 so bili odstotki serozaščite, serokonverzije in faktorji serokonverzije (v primerjavi z ravnimi protiteles pred poživitvenim odmerkom) za komponento H1N1, izmerjeni s testoma SRH in MN, naslednji:

21-28 dni po prejemu poživitvenega odmerka	od 9 do 17 let		od 3 do 8 let	
	Test SRH	Test MN	Test SRH	Test MN
	N=29	N=27	N=33	N=31
Odstotek serozaščite / seroneutralizacije*	100 % (88,1; 100,0)	100 % (87,2; 100,0)	100 % (89,4; 100,0)	100 % (88,8; 100,0)
Odstotek serokonverzije**	40,0 % (22,7; 59,4)	93,1 % (77,2; 99,2)	85,3 % (68,9; 95,0)	100 % (89,7; 100,0)
Faktor serokonverzije***	1,5 (1,3; 1,7)	13,7 (9,4; 20,0)	2,7 (2,2; 3,4)	29,8 (20,1; 44,1)
	od 12 do 35 mesecev		od 6 do 11 mesecev	
	N=31	N=29	N=11	N=9
Odstotek serozaščite / seroneutralizacije*	100 % (88,8; 100,0)	100 % (88,1; 100,0)	100 % (71,5; 100,0)	100 % (66,4; 100,0)
Odstotek serokonverzije**	87,1 % (70,2; 96,4)	96,6 % (82,2; 99,9)	90,9 % (58,7; 99,8)	100 % (71,5; 100,0)
Faktor serokonverzije***	3,6 (2,8; 4,6)	38,7 (23,9; 62,7)	4,9 (2,7; 8,9)	29,1 (11,6; 73,1)

\* površina SRH >25 mm<sup>2</sup>; titer MN ≥1:40;

\*\* bodisi površina SRH > 25 mm<sup>2</sup> (če je osnovni vzorec negativen) bodisi 50-odstotno povečanje površine SRH, če je začetni vzorec >4 mm<sup>2</sup>; >4-kratno povečanje titra MN;

\*\*\* geometrična sredina povečanja

## Odziv imunskega sistema na različico cepiva Celvapan, ki vsebuje sev A/H5N1

Imunogenost cepiva, ki vsebuje 7,5 µg HA brez adjuvansa, izdelanega s sevom A/Vietnam/1203/2004, je bila ocenjena v dveh kliničnih študijah pri odraslih, starih od 18 do 59 let (n=312), in pri starejših osebah, starih 60 let ali več (n=272), in sicer po shemi cepljenja na prvi in 21. dan.

Odstotek serozaščite, odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, poročani pri odraslih in starejših osebah so bili primerljivi s cepivom Celvapam (H1N1)v.

## Rezultati študije učinkovitosti cepiva v Jerseyu

Učinkovitosti pandemskega cepiva proti gripi podobni bolezni z medicinsko oskrbo in laboratorijsko potrditvijo A(H1N1)v so ugotavljali med cepilno kampanjo 2009/2010 v Jerseyu v obliki študije primerov in kontrol (negativna testna zasnova). Manjši otroci, stari od 6 mesecev do 9 let, so prejeli cepivo Celvapan, večji otroci, stari od 9 do 18 let, so prejeli pandemsko cepivo z razcepljenim virionom in adjuvansom. V nobeni pediatrični starostni skupini niso ugotovili neuspešnih cepljenj. Neobdelana učinkovitost cepiva z enim odmerkom pandemskega cepiva pri otrocih je bila 100 % (95-odstotni interval zaupanja: 70-100 %).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študiji toksičnosti večkratnih odmerkov, ki je bila izvedena na podganah, so predklinični podatki, dobljeni s cepivom Celvapan, ki vsebuje sev cepiva proti H5N1, pokazali spremembe v vrednostih jetrnih encimov in koncentraciji kalcija. Takšnih sprememb delovanja jeter doslej še niso opazili v kliničnih študijah pri ljudeh. Spremembe presnove kalcija niso bile raziskane v kliničnih študijah pri ljudeh.

Študije toksičnosti za razmnoževanje na živalih ne kažejo škodljivih učinkov glede plodnosti samic, razvoja zarodka in ploda ter predporodne in poporodne toksičnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

trometamol  
natrijev klorid  
voda za injekcije  
polisorbitat 30

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

Zdravilo uporabite nemudoma po prvem odprtju. Kemična in fizikalna stabilnost cepiva med uporabo je dokazana za čas 3 ur pri sobni temperaturi.

#### **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 prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s po 20 večodmernimi vialami (iz stekla vrste I) po 5 ml suspenzije (10 odmerkov po 0,5 ml) z zamaškom (iz bromobutilne gume).

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pred cepljenjem počakajte, da cepivo doseže sobno temperaturo. Pred uporabo pretresite.

Vsak odmerek cepiva po 0,5 ml potegnite v brizgo za injiciranje.

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

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Češka

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/08/506/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

04/03/2009

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

MM/LLLL

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

**DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) ILO OŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNE) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



**A. IZDELOVALCI (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

Baxter BioScience s.r.o.  
Jevany Bohumil 138  
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy  
Republika Češka

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Avstrija

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Avstrija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKREBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

• **Uradna sprostitvev serije:**

V skladu s 114. členom 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)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**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).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita istočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

- Imetnik dovoljenja za promet se bo z državami članicami dogovoril o ukrepih za lažjo identifikacijo in sledljivost cepiva A/(H1N1)v, uporabljenega pri posameznem bolniku, da bi čim bolj zmanjšali napake pri uporabi cepiva ter v pomoč bolnikom in zdravnikom pri poročanju o neželenih učinkih. V okviru teh ukrepov lahko imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi nalepke z imenom cepiva in številko serije.
- Imetnik dovoljenja za promet se bo z državami članicami dogovoril o mehanizmih, ki bodo bolnikom in zdravstvenim delavcem omogočili stalen dostop do posodobljenih informacij o cepivu Celvapan.
- Imetnik dovoljenja za promet se bo z državami članicami dogovoril o zagotavljanju ciljnega obveščanja za zdravnike, ki mora obravnavati naslednje:
  - Pravilno pripravo cepiva pred uporabo.
  - Neželene učinke, ki imajo pri prijavi 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.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### A. OZNAČEVANJE

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ZUNANJA OVOJNINA

#### 1. IME ZDRAVILA

Celvapan suspenzija za injiciranje  
cepivo proti gripi (H1N1)v (s celimi inaktiviranimi virusi, pridobljenimi iz celic Vero)

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Cepivo proti gripi z inaktiviranimi virusi, ki vsebuje antigen seva\*:

A/California/07/2009 (H1N1)v                      7,5 mikrograma\*\*  
na odmerek 0,5 ml

\* razmnožen v celicah Vero (neprekinjena celična linija sesalskega izvora)  
\*\* izraženo v mikrogramih hemaglutinina

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

trometamol  
natrijev klorid  
voda za injekcije  
polisorbat 80

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSTEBINA

suspenzija za injiciranje  
20 večodmernih vial (10 odmerkov na vialo – 0,5 ml na odmerek)

#### 5. POSTOPEK IN (POTI) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Intramuskularna uporaba.  
Pred cepljenjem počakajte, da cepivo doseže sobno temperaturo.  
Pred uporabo pretresite.  
Po prvem odprtju uporabite vialo v največ 3 urah.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Cepiva ne smete injicirati v žilo.

**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**

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Češka

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

EU/1/08/506/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI Z 10 ODMERKI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Celvapan suspenzija za injiciranje  
cepivo proti gripi (H1N1)v (s celimi inaktiviranimi virusi, pridobljenimi iz celic Vero)

intramuskularna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo pretresite.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

večodmerna viala (10 odmerkov po 0,5 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

Po prvem odprtju uporabite vialo v največ 3 urah.

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.  
Bohumil 138  
28163 Jevany  
Češka

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**



## NAVODILO ZA UPORABO

### CELVAPAN suspenzija za injiciranje

cepivo proti gripi (H1N1)v (s celimi inaktiviranimi virusi, pridobljenimi iz celic Vero)

**Pred cepljenjem natančno preberite navodilo za uporabo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

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

#### **1. Kaj je cepivo Celvapan in za kaj ga uporabljamo**

Celvapan je cepivo, ki se uporablja za preprečevanje gripe (influence), ki jo povzroča virus A(H1N1)v 2009.

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

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s cepivom Celvapan**

##### **Cepiva Celvapan ne smete prejeti:**

- če ste v preteklosti imeli nenadno, življenjsko ogrožujočo alergijsko reakcijo na katerokoli sestavino cepiva Celvapan ali katerokoli od naslednjih snovi, ki so lahko prisotne v sledih v cepivu: formaldehid, Benzonaza, saharoza.
  - Med znake alergijske reakcije sodijo srbeč kožni izpuščaj, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika.

Če ste negotovi, se pred cepljenjem posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

##### **Biti posebno pozorni pri cepljenju s cepivom Celvapan:**

Pred cepljenjem s cepivom Celvapan se posvetujte s svojim zdravnikom ali z medicinsko sestro

- če ste imeli kdaj v preteklosti kakršnokoli drugo alergijsko reakcijo (poleg nenadne, življenjsko ogrožajoče alergijske reakcije) na katerokoli sestavino cepiva, formaldehid, Benzonazo ali saharozo (glejte poglavje 6. Dodatne informacije);
- če imate hudo okužbo in zvišano temperaturo (nad 38 °C). Če je tako, potem bo cepljenje prestavljeno na čas, ko se boste počutili bolje. Manjša okužba, kot je na primer prehlad, po navadi ni težava, kljub temu pa poslušajte nasvet zdravnika ali medicinske sestre glede cepljenja s cepivom Celvapan;
- če imate težave z imunskim sistemom, saj je zato lahko vaš odziv na cepivo slab;

- če ste naročeni za odvzem krvi, da se potrdi okužba z določenimi virusi. V prvih nekaj tednih po cepljenju s cepivom Celvapan izvidi teh preiskav morda ne bodo pravilni. Povejte zdravniku, ki je naročil te preiskave, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom Celvapan.
- če imate težave s krvavitvami ali zlahka dobite podplutbe.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali o tem niste prepričani), se pred cepljenjem s cepivom Celvapan posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro. Cepljenje morda ni priporočljivo ali pa ga bo treba prestaviti na poznejši čas.

### **Druga zdravila in cepivo Celvapan**

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

Ni podatkov o uporabi cepiva Celvapan z drugimi cepivi. Če se temu 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, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden se cepite s cepivom Celvapan.

Cepivo Celvapan lahko dobite med dojenjem.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri učinki, ki so navedeni v poglavju 4 »Možni neželeni učinki«, lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **3. Kako uporabljati cepivo Celvapan**

Cepivo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v skladu z uradnimi priporočili. Cepivo vam bodo injicirali v mišico (običajno v nadlaket). Cepiva nikoli ne smete dobiti v veno.

#### Odrasli in starostniki:

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

Drugi odmerek cepiva je treba dati po časovnem razmiku najmanj treh tednov.

#### Otroci in mladoletniki, stari od 6 mesecev do 17 let:

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

Drugi odmerek cepiva je treba dati po časovnem razmiku najmanj treh tednov.

#### Otroci, mlajši od 6 mesecev:

Pri tej starostni skupini cepljenje trenutno ni priporočljivo.

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

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Celvapan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Po cepljenju se lahko pojavijo alergijske reakcije, ki so v redkih primerih povzročile šok. Zdravniki se zavedajo te možnosti in so v takšnih primerih pripravljene na postopke nujnega zdravljenja.

##### **Neželeni učinki iz kliničnih študij pri odraslih in starostnikih**

Spodaj navedeni neželeni učinki so se pojavljali pri uporabi cepiva Celvapan (H1N1)v v kliničnih študijah pri odraslih, vključno s starostniki. V kliničnih študijah je bila večina neželenih učinkov blagih in kratkotrajnih.

##### Zelo pogosti:

- glavobol,
- utrujenost.

##### Pogosti:

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- nespečnost (težave pri spanju),
- omotica,
- draženje oči,
- bolečine v trebuhu,
- povečano potenje,
- izpuščaj, koprivnica,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- zvišana telesna temperatura, mrzlica, slabo počutje,
- bolečine, rdečina, oteklina ali zatrdlina na mestu injiciranja, zmanjšana gibljivost roke, v katero je preiskovanec prejel cepivo.

##### **Neželeni učinki iz kliničnih študij pri otrocih**

##### Otroci in mladostnikih, stari od 6 mesecev do 17 let

V klinični študiji so bile pogostnosti in vrste neželenih učinkov po prvem in drugem odmerku cepiva v osnovi podobne kot pri odraslih in starostnikih, ki so prejeli cepivo Celvapan. Vendar je bilo nekaj razlik v pogostnosti in vrsti opaženih neželenih učinkov. Glavobol, vrtoglavica, kašelj, slabo počutje, bruhanje, driska, bolečine v rokah ali nogah in utrujenost so bili pri otrocih in mladostnikih ugotovljeni pogosteje.

Poleg tega so bile bolečine na mestu injiciranja pri otrocih in mladostnikih, starih od 9 do 17 let, zelo pogoste.

Pri otrocih, starih od 6 do 35 mesecev, so zelo pogosto poročali o motnjah spanja in zvišani telesni temperaturi, pogosto pa o izgubi apetita, nemirnosti, razdražljivosti, jokanju in zaspanosti.

##### **Neželeni učinki iz pandemske opazovalne študije s cepivom CELVAPAN (H1N1)v**

Rezultati klinične študije, opravljene s cepivom, ki je bilo na trgu, so potrdili varnostni profil, ugotovljen v kliničnih študijah. Naslednji neželeni učinki so bili opaženi z večjo pogostnostjo kot v drugih kliničnih študijah:

Odrasle osebe, stare 18 let ali več:

Zelo pogosti: bolečine in pordelost na mestu injiciranja, bolečine v mišicah  
Občasni: gripi podobna bolezen

Otroci in mladostniki od 5 do 17 let:

Zelo pogosti: utrujenost, glavobol  
Občasni: kašelj

Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let:

Zelo pogosti: pordelost na mestu injiciranja, zaspanost, razdražljivost, zmanjšan apetit, jok

• **Klinična preskušanja s podobnim cepivom**

V študiji s podobnim cepivom proti gripi (ki je vsebovalo cepilni sev H5N1), v katero so bili vključeni zdravi odrasli in starostniki, preiskovanci z oslABLJENIM imunskim sistemom in bolniki z dolgotrajnimi boleznimi, je bil varnostni profil podoben kot pri zdravih odraslih.

• **Neželene učinke, opaženi v obdobju trženja cepiva**

Spodaj navedeni neželeni učinki so se pojavljali pri uporabi cepiva Celvapan (H1N1) v pri odraslih osebah in otrocih v programu cepljenja proti pandemski gripi.

- alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki so povzročile nevaren padec krvnega tlaka, ki lahko vodi v šok, če ni zdravljen. Čas zdravnika ve, da do tega lahko pride, in bo imel na voljo nujno zdravljenje.
- vročinski krči,
- zmanjšana občutljivost kože,
- bolečine v rokah in/ali nogah (v večini primerov so poročali o bolečinah v roki, v katero je oseba prejela cepivo),
- gripi podobna bolezen,
- otekline tik pod kožo.

• **Neželene učinke, ugotovljeni pri uporabi cepiv proti gripi, ki se dajejo rutinsko vsako leto**

Spodaj navedeni neželeni učinki so se pojavljali v dneh ali tednih po cepljenju s cepivi, ki so jih rutinsko uporabljali vsako leto za preprečevanje gripe. Do teh neželenih učinkov lahko pride tudi pri cepivu Celvapan.

Občasni:

- splošne kožne reakcije, kot je urtikarija (koprivnica);

Redki:

- huda zbadajoča ali pulzirajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev,
- prenizko število trombocitov v krvi, ki lahko vodi do krvavitev ali nastanka podplutb.

Zelo redki:

- vaskulitis (vnetje krvnih žil, ki lahko povzroči kožni izpuščaj, sklepne bolečine in težave z ledvicami),
- nevrološke motnje, kot je encefalomyelitis (vnetje osrednjega živčevja), nevritis (vnetje živcev) in ena vrsta paralize, ki ji pravimo Guillain-Barréjev sindrom.

Če se pojavi katerikoli od teh neželenih učinkov, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. 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 Celvapan**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Celvapan 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 prvem odprtju uporabite vialo v največ 3 urah.

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

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje cepivo Celvapan**

Zdravilna učinkovina:

Cepivo proti gripi s celimi inaktivnimi virusi, ki vsebuje antigen seva\*:

A/California/07/2009 (H1N1) 7,5 mikrograma\*\*  
na odmerek 0,5 ml

\* razmnožen v celicah Vero (neprekinjena celična linija sesalskega izvora)

\*\* hemaglutinin

Pomožne snovi:

Pomožne snovi so: trometamol, natrijev klorid, voda za injekcije, polisorbit 80.

### **Prigled cepiva Celvapan in vsebina pakiranja**

Cepivo Celvapan je bistra do opalescentna in prosojna tekočina.

Eno pakiranje cepiva Celvapan vsebuje 20 večodmernih vial po 5 ml suspenzije, za injiciranje 10 odmerkov.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.  
Bohumil 138  
28163 Jevany

Češka

**Izdelovalec:**

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec/LLLL}

**Drugi viri informacij**

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:

Pred cepljenjem počakajte, da cepivo doseže sobno temperaturo in dobro pretresite vialo.

Po prvem odprtju uporabite vialo v največ 3 urah.

Vsak odmerek cepiva 0,5 ml posesajte v brizgo za injiciranje.

Cepiva ne smete injicirati v žilo.

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