

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Suspenzija za injiciranje

Cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (celi virioni, inaktivirano, pripravljeno v celični kulturi)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cepivo proti gripi (celi virioni, inaktivirano), ki vsebuje antigen*:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

7,5 mikrograma**

na odmerek 0,5 ml

* pripravljen v celicah Vero

** hemaglutinina

Cepivo je skladno s priporočili SZO in Sklepom EU o pandemiji.

Cepivo je na voljo v večodmernem vsebniku (število odmerkov na vialo je navedeno v poglavju 6.5).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje.

Cepivo je sivo bela, opalescentna, prosojna suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Profilaksa gripe pri uradno razglašeni pandemiji. Cepivo proti pandemski gripi je treba uporabljati v skladu z uradnimi smernicami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, starejši od 6 mesecev:

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

Drugi odmerek cepiva naj bo injiciran po premoru najmanj 3 tednov.

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno, v deltoidno mišico ali anterolateralni predel stegna, odvisno od mišične mase.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaksija v pretekli anamnezi (če je smrtno nevarna) zaradi preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali ostanke v sledih (npr. formaldehid, benzonaza, saharoza). V pandemskih razmerah je cepljenje morda vseeno upravičeno, vendar ob zagotovitvi opreme za oživljanje, ki mora biti takoj na voljo.

Glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Po uporabi podobnega cepiva proti gripi s celimi virioni, razmnoženimi v celicah Vero, v pandemiji, so ugotovili preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso. Te reakcije so se pojavile pri bolnikih z več alergijami v anamnezi in bolnikih brez znane alergije.
- Pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) na zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov ali ostanke v sledih, npr. formaldehid, Benzonaza ali saharozo, je treba biti previden.
- 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.
- Če pandemske razmere to dopuščajo, je treba cepljenje odložiti pri bolnikih, ki imajo hujše obolenje s povišano telesno temperaturo ali akutno okužbo.
- Cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER ne smete v nobenem primeru injicirati v žilo.
- Ni podatkov o subkutanem injiciranju cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER. 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.
- Zaščitni odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER ne uporabljajte hkrati z drugimi cepivi. Če pa je hkratno cepljenje z drugimi cepivi indicirano, je treba cepiva injicirati v različni okončini. Pri tem se lahko okrepijo neželeni učinki.
- Cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER ne uporabljajte hkrati z imunoglobulini. Če je to nujno za zagotavljanje takojšnje zaščite, pa je dovoljeno cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER injicirati hkrati s polispecifičnim ali specifičnim imunoglobulinom. Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER in imunoglobulin injicirajte v različni okončini.
- Če se bolnik zdravi z imunosupresivnimi zdravili, je odziv imunskega sistema lahko manjši.
- Po cepljenju proti gripi je prišlo do lažno pozitivnih rezultatov seroloških testov, ki so bili izvedeni po metodi ELISA za odkrivanje protiteles proti HIV1, hepatitisu C in še posebej HTLV1. S tehniko Western Blot so bili ti rezultati ovrženi. Prehodne lažno pozitivne reakcije so lahko posledica odziva IgM na cepivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnost cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER med nosečnostjo in dojenjem ni bila ovrednotena v kliničnih preskušanjih. Podatki pri nosečnicah, cepljenih z različnimi inaktiviranimi sezonskimi cepivi brez adjuvansa, ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije na živalih o vplivu cepiva s sevom H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 in A/Indonesia/05/2005) na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost samic, brejost, razvoj zarodka/plodu, kotitev ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER med nosečnostjo ob upoštevanju uradnih priporočil. Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se lahko uporablja med dojenjem.

Pred uporabo cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER mora zdravnik pri vsakem specifičnem bolniku natančno pretehtati možna tveganja in koristi.

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, na primer omotica ali vrtoglavica.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli, starejše osebe in skupine s posebnimi tveganji

Klinična preskušanja s tem cepivom proti H5N1 so bila opravljena (glejte poglavje 5.1 za več informacij o cepivih proti H5N1) pri približno 3500 preiskovancih (starih od 18 do 59 let in od 60 let naprej) in v posebnih skupinah s tveganjem pri približno 300 preiskovancih, ki so bili imunsko kompromitirani ali pri bolnikih s kroničnimi bolezenskimi stanji.

Varnostni profil pri preiskovancih, ki so imunsko kompromitirani in pri bolnikih s kroničnimi bolezenskimi stanji, je podoben kot pri zdravih odraslih in starejših preiskovancih.

Dojenčki, otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 17 let:

V kliničnem preskušanju je cepivo proti H5N1 prejelo 300 mladostnikov, starih od 9 do 17 let, in 153 otrok, starih od 3 do 8 let. Pojavnost in narava simptomov po prvem in drugem odmerku cepiva sta bili podobni kot pri zdravih odraslih in starejših osebah.

Dojenčki in otroci, stari od 6 do 35 mesecev:

V kliničnem preskušanju je cepivo proti H5N1 prejelo 36 dojenčkov in otrok, starih od 6 do 35 mesecev.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost.

Povzetek neželenih učinkov

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 ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Odrasli in starejše osebe:

Neželeni učinki (odrasli in starejše osebe)		
Razvrstitev organov po sistemu MedDRA	Priporočeni izraz po sistemu MedDRA	Pogostnost
INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI	nazofaringitis	pogosti
BOLEZNI KRVNI IN LIMFATIČNEGA SISTEMA	limfadenopatija	občasni
PSIHIATRIČNE MOTNJE	nespečnost	občasni
BOLEZNI ŽIVČEVJA	glavobol omotica somnia nenormalnosti čutil (parestezija, disestezija, oralna disestezija, hipestezija, disgevizija in pekoč občutek) sinkopa	zelo pogosti občasni občasni pogosti občasni
OČESNE BOLEZNI	konjunktivitis draženje oči	občasni občasni
UŠESNE BOLEZNI, VKLJUČNO Z MOTNJAMI LABIRINTA	vrtočlavlava bolečine v ušesih nenadna izguba sluha	pogosti občasni občasni
ŽILNE BOLEZNI	hipotenzija	občasni
BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA	bolečine v žrelu in ustih kašelj dispneja zamašen nos izcedek iz nosu (rinoreja) suho grlo	pogosti pogosti občasni občasni občasni občasni
BOLEZNI PREBAVIL	driska bruhanje navzea bolečine v trebuhu dispepsija	pogosti občasni občasni občasni občasni
BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA	hiperhidroza srbečica izpuščaj koprivnica	pogosti pogosti občasni občasni
BOLEZNI MIŠIČNO SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA	artralgija mialgija	pogosti pogosti
SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE	utrujenost pireksija mrzlica slabo počutje gripi podobna bolezen nelagoden občutek v prsnem košu reakcije na mestu injiciranja <ul style="list-style-type: none">• bolečina na mestu injiciranja• eritem na mestu injiciranja• rdečina na mestu injiciranja• otekanje na mestu injiciranja• krvavitev na mestu injiciranja• draženje na mestu injiciranja• srbečica na mestu injiciranja• ovirano gibanje na mestu injiciranja	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni občasni

Dojenčki, otroci in mladostniki:

Neželeni učinki (dojenčki, otroci in mladostniki)				
Razvrstitev organov po sistemu MedDRA	Priporočeni izraz po sistemu MedDRA	Pogostnost		
		6 – 35 mesecev	3 – 8 let	9 – 17 let
INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI	nazofaringitis	pogosti	pogosti	pogosti
PRESNOVNE IN PREHRANSKE MOTNJE	zmanjšan apetit	pogosti	občasni	občasni
PSIHIATRIČNE MOTNJE	nespečnost motnje spanja	- pogosti	- -	občasni
BOLEZNI ŽIVČEVJA	omotica glavobol jokanje somnia hipestezijska	- - pogosti zelo pogosti -	- pogosti - - -	občasni zelo pogosti - - občasni
OČESNE BOLEZNI	draženje oči	-	občasni	-
UŠESNE BOLEZNI, VKLJUČNO Z MOTNJAMI LABIRINTA	vertoglavica	-	-	občasni
BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA	kašelj bolečine v žrelu in ustih izcedek iz nosu (rinoreja)	- - -	občasni pogosti občasni	občasni pogosti občasni
BOLEZNI PREBAVIL	bolečine v trebuhu navzea bruhanje driska	- pogosti pogosti pogosti	- pogosti pogosti občasni	pogosti pogosti pogosti občasni
BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA	hiperhidroza srbečica	pogosti -	občasni -	pogosti občasni
BOLEZNI MIŠIČNO SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA	artralgija mialgija bolečine v okončinah	- - -	pogosti pogosti -	pogosti pogosti občasni
SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE	bolečina na mestu injiciranja induracija na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja otekanje na mestu injiciranja krvavitev na mestu injiciranja srbečica na mestu injiciranja bolečina v pazduhah utrujenost pireksija mrzlica razdražljivost slabo počutje občutek mraza	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti - - - zelo pogosti - zelo pogosti - -	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni občasni pogosti pogosti pogosti pogosti občasni	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni pogosti občasni pogosti pogosti pogosti pogosti občasni

Spremljanje po pridobitvi dovoljenja za promet

Za cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER še ni na voljo podatkov o spremljanju po pridobitvi dovoljenja za promet.

Učinki, opaženi v skupini cepiv:

Med spremljanjem cepiva proti H1N1 s celimi virioni, razmnoženimi v celicah Vero, po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost teh neželenih učinkov ni znana, saj je iz razpoložljivih podatkov ni možno oceniti):

Bolezni imunskega sistema: anafilaktična reakcija, preobčutljivost

Bolezni živčevja: konvulzije

Bolezni kože in podkožja: angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: bolečine v okončinah

Trivalentna sezonska cepiva proti gripi

O naslednjih resnih neželenih učinkih so poročali med spremljanjem interpandemskih trivalentnih cepiv, razmnoženih v jajcih, po pridobitvi dovoljenja za promet:

Občasni: generalizirane kožne reakcije

Redki: nevralgija, 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 z zdravilom. 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

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o cepivu. Evropska agencija za zdravila (EMA) bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

V tem poglavju so opisane klinične izkušnje pri cepljenju z dvema odmerkoma modelnega cepiva.

Modelna cepiva vsebujejo antigene gripe, ki se razlikujejo od antigenov v trenutno prisotnih virusih gripe. Te antigene lahko obravnavamo kot "nove" antigene, ki posnemajo pogoje, v katerih ciljna populacija še ni bila cepljena. Podatki, pridobljeni z uporabo modelnega cepiva, bodo uporabljeni pri oblikovanju strategije cepljenja, ki bo najverjetneje uporabljena za cepivo proti pandemski gripi: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni z modelnimi cepivi, veljajo tudi za pandemsko cepivo.

Odrasli, starejše osebe in skupine s posebnimi tveganji

Odziv imunskega sistema na sev, ki je v cepivu PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (A/Vietnam/1203/2004)

Imunogenost cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (sev A/Vietnam/1203/2004) je bila ocenjena v treh kliničnih študijah pri odraslih, starih od 18 do 59 let (n=961) in pri starejših osebah, starih 60 let in več (n=391), in sicer po shemi cepljenja 0. in 21. dan. Poleg tega so imunogenost ocenjevali tudi v študiji 3. faze pri preiskovancih, ki so bili imunsko

kompromitirani (N=122) ali bolnikov s kroničnimi bolezenskimi stanji (N=123) po shemi cepljenja 0. in 21. dan.

Imunogenost pri odraslih, starih od 18 do 59 let (N=961), in osebah, starih 60 let in več (N=391)

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

Test SRH	18–59 let 21 dni po		60 let in več 21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek serološke zaščite*	53,2 %	66,8 %	47,7 %	59,0 %
Odstotek serokonverzije**	39,8 %	53,7 %	41,9 %	52,2 %
Faktor serokonverzije***	2,5	3,4	2,7	3,5

* površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** bodisi površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ (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 večji od 20, ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po prvem cepljenju odraslih, starih od 18 do 59 let, in starejših oseb, starih 60 let ali več, so bili naslednji:

Test mikronevtralizacije	18–59 let 21 dni po		60 let in več 21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek seronevtralizacije*	44,4 %	69,7 %	51,9 %	69,2 %
Odstotek serokonverzije**	32,7 %	56,0 %	13,3 %	23,9 %
Faktor serokonverzije***	3,0	4,5	2,0	2,6

* titer MN ≥ 20

** ≥ 4 -kratno povečanje titra MN

*** geometrična sredina povečanja

Imunogenost pri preiskovancih, ki so imunsko kompromitirani (N=122) ali bolnikov s kroničnimi bolezenskimi stanji (N=123)

Odstotek oseb, ki imajo titer nevtralizirajočih protiteles ≥ 20 , ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po cepljenju preiskovancev, ki so bili imunsko kompromitirani ali bolnikov s kroničnimi bolezenskimi stanji, so bili naslednji:

Test mikronevtralizacije	Imunsko kompromitirani preiskovanci 21 dni po		Bolniki s kroničnimi bolezenskimi stanji 21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek seronevtralizacije*	24,8 %	41,5 %	44,3 %	64,2 %
Odstotek serokonverzije**	9,1 %	32,2 %	17,2 %	35,0 %
Faktor serokonverzije***	1,6	2,5	2,3	3,0

* titer MN ≥ 20

** ≥ 4 -kratno povečanje titra MN

*** geometrična sredina povečanja

Perzistenca protiteles

Perzistenco protiteles po cepljenju s 7,5 µg formulacijo cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (sev A/Vietnam/1203/2004) brez adjuvansa so ovrednotili v klinični študiji pri odraslih, starih od 18 do 59 let, in preiskovancih, starih 60 let in več, po 6 mesecih, 12-15 mesecih in 24 mesecih po začetku primarnega zaporedja cepljenja. Rezultati kažejo splošno upadanje protiteles v odvisnosti od časa.

Odstotek serološke zaščite* seronevtralizacije**	Od 18 do 59 let		60 let in več	
	Test SRH	Test MN	Test SRH	Test MN
6. mesec	23,9 %	35,0 %	26,7 %	40,5 %
12-15. mesec	20,7 %	34,2 %	18,9 %	36,2 %
24. mesec	22,4 %	18,4 %	12,3 %	22,8 %

* površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** titer MN ≥ 20

Navzkrižna reaktivnost imunskega odziva proti sevom, sorodnim H5N1

V študiji 3. faze pri odraslih (N=270) in pri starejših osebah (n=272) po cepljenju s cepivom seva A/Vietnam/1203/2004 je bil odstotek oseb z navzkrižnimi nevtralizacijskimi protitelesi, izmerjen z mikronevtralizacijo (titer > 20), naslednji:

Testirano glede na	18 – 59 let		60 let in več	
	42. dan ^a	180. dan Sev A/Indonesia/05/2005	42. dan ^a	180. dan
Odstotek seronevtralizacije*	35,1 %	14,4 %	54,8 %	28,0 %

* titer MN ≥ 20

^a 21 dni po drugem odmerku

Heterologna poživitvena cepljenja

V treh kliničnih študijah pri odraslih, starih od 18 do 59 let, in starejših osebah, starih 60 let in več, so opravili poživitveno cepljenje s 7,5 µg heterolognega cepilnega seva A/Indonesia/05/2005 v časovnem oknu od 12 do 24 mesecev po primarnem cepljenju z dvema odmerkoma cepiva s sevom A/Vietnam/1203/2004. Prav tako so v študiji 3. faze preiskovancem, ki so bili imunsko kompromitirani in bolnikom s kroničnimi bolezenskimi stanji, od 12 do 24 meseca dali heterologni poživitveni odmerek.

Odstotki seronevtralizacije (titer MN ≥ 20) 21 dni po poživitvenem cepljenju po 12 do 24 mesecih s 7,5 µg odmerkom cepiva s sevom A/Indonesia/05/2005, testirani proti homolognemu in heterolognemu sevu, so bili naslednji:

Odstotek seronevtralizacije* Testiran proti	18–59 let		60 let in več	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
poživitveno cepljenje po 12 do 24 mesecih	89,8 %	86,9 %	82,9 %	75,3 %

* titer MN ≥ 20

Odstotek seronevtralizacije* Testiran proti	Imunsko kompromitirani		Bolniki s kroničnimi bolezenskimi stanji	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
poživitveno cepljenje po 12 do 24 mesecih	71,6 %	65,7 %	77,5 %	70,8 %

* titer MN ≥ 20

Dojenčki, otroci in mladostniki

Odziv imunskega sistema na sev A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

Imunogenost cepiva cepilnega seva A/Vietnam/1203/2004 je bila ocenjena v kliničnem preskušanju pri otrocih in mladostnikih, starih od 9 do 17 let (N=288), pri otrocih, starih od 3 do 8 let (N=146) ter dojenčkih in otrocih, starih od 6 do 35 mesecev (N=33), po shemi cepljenja 0. in 21. dan.

Odstotek serološke zaščite, odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s SRH, za protitelesa proti HA po cepljenju dojenčkov, otrok in mladostnikov, starih od 6 mesecev do 17 let, so bili naslednji:

Test SRH	9–17 let		3–8 let		6–35 mesecev	
	21 dni po		21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek serološke zaščite*	63,8 %	75,1 %	46,1 %	75,4 %	13,8 %	63,0 %
Odstotek serokonverzije**	48,4 %	63,5 %	43,3 %	78,3 %	13,8 %	77,8 %
Faktor serokonverzije***	3,3	4,7	2,9	5,9	1,4	4,6

* površina SRH ≥ 25 mm²
 ** bodisi površina SRH ≥ 25 mm² (če je osnovni vzorec negativen) bodisi 50-odstotno povečanje površine SRH, če je začetni vzorec > 4 mm²
 *** geometrična sredina povečanja

Odstotek oseb, ki imajo titer nevtralizirajočih protiteles enak ali večji od 20, ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po cepljenju dojenčkov, otrok in mladostnikov, starih od 6 mesecev do 17 let, so bili naslednji:

Test mikronevtralizacije	9–17 let		3–8 let		6–35 mesecev	
	21 dni po		21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek seronevtralizacije*	52,6 %	85,4 %	17,1 %	72,9 %	3,0 %	68,8 %
Odstotek serokonverzije**	9,1 %	31,8 %	16,4 %	72,2 %	9,1 %	65,6 %
Faktor serokonverzije***	1,6	3,1	2,1	6,3	1,4	6,8

* titer MN ≥ 20
 ** ≥ 4 -kratno povečanje titra MN
 *** geometrična sredina povečanja

Heterologna poživitvena cepljenja

Poživitveno cepljenje s 7,5 μ g heterolognega cepilnega seva A/Indonesia/05/2005 brez adjuvansa je bilo uporabljeno pri otrocih in mladostnikih, starih od 9 do 17 let (N=196), pri otrocih, starih od 3 do 8 let (N=79), ter dojenčkih in otrocih, starih od 6 do 35 mesecev (N=25), 12 mesecev po primarnem cepljenju z dvema odmerkoma cepiva s sevom A/Vietnam/1203/2004.

Odstotki serološke zaščite (površina SRH ≥ 25 mm²) 21 dni po poživitvenem cepljenju po 12 mesecih s 7,5 μ g odmerkom cepiva s sevom A/Indonesia/05/2005, testirani proti homolognemu in heterolognemu sevu, so bili naslednji:

Odstotek serološke zaščite*	9–17 let		3–8 let		6–35 mesecev	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Testirano proti						
Poživitveni odmerek po 12 mesecih	81,6 %	86,2 %	87,5 %	86,1 %	96,0 %	96,0 %

* površina SRH ≥ 25 mm²

Odstotki seronevtralizacije (titer MN ≥ 20) 21 dni po poživitvenem cepljenju s 7,5 μ g odmerkom cepiva s sevom A/Indonesia/05/2005, testirani proti homolognemu in heterolognemu sevu, so bili naslednji:

Odstotek seronevtralizacije*	9–17 let		3–8 let		6–35 mesecev	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Testirano proti						
Poživitveni odmerek po 12 mesecih	94,1 %	93,1 %	94,7 %	97,2 %	100,0 %	100,0 %

* titer MN ≥ 20

Informacije iz predkliničnih študij

Učinkovitost cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER pri zaščiti pred obolevnostjo in smrtnostjo zaradi okužbe s smrtonosnimi odmerki izredno patogenega virusa ptičje gripe H5N1 je bila ocenjena neklinično na dihurju. Izvedeni sta bili dve študiji, ena s cepivom H5N1 A/Vietnam/1203/2004 in druga s cepivom A/Indonesia/05/2005.

V prvi študiji je bilo šestnajst dihurjev razdeljenih v dve skupini, cepljeni pa so bili na 0. in 21. dan z odmerkom 7,5 µg cepiva A/Vietnam/1203/2004 ali z lažnim cepivom. Vsem dihurjem je bil na 35. dan skozi nos vbrizgan velik odmerek izjemno virulentnega virusa H5N1 seva A/Vietnam/1203/2004, nato pa so bili 14 dni na opazovanju. Dihurji, cepljeni z odmerkom 7,5 µg cepiva A/Vietnam/1203/2004, so pokazali visoko stopnjo serokonverzije. Cepivo A/Vietnam/1203/2004 je zagotovilo zaščito pred homolognim virusom, kar je pokazalo 100-odstotno preživetje živali, manjša izguba teže, manjši in krajši dvig telesne temperature, nižja stopnja zmanjšanja števila limfocitov ter zmanjšanje vnetja in nekroze možganov in olfaktornega bulbosa pri skupini cepljenih živali v primerjavi s kontrolnimi živalmi. Vse živali iz kontrolne skupine so podlele okužbi.

V drugi študiji je bilo 66 dihurjev razdeljenih na 6 skupin po 11 dihurjev in so bili cepljeni na 0. in 21. dan z odmerkom 3,75 µg ali 7,5 µg cepiva Indonesia ali z lažnim cepivom. Na 35. dan je bil dihurjem skozi nos vbrizgan velik odmerek klada 2 virusa H5N1 A/Indonesia/05/2005 ali klada 1 virusa H5N1 A/Vietnam/1203/2004, potem pa so bile živali 14 dni na opazovanju. Ta študija je pokazala, da je cepivo A/Indonesia/05/2005 učinkovito na podlagi 100-odstotnega preživetja živali, manjšega pojava zvišane telesne temperature, manjše izgube telesne mase, zmanjšanega virusnega bremena in manj izraženih hematoloških sprememb (levkopenije in limfopenije) pri cepljenih skupinah, ki jim je bil vbrizgan homologen virus. Podobno je bilo cepivo A/Indonesia/05/2005 učinkovito pri zaščiti pred heterolognim virusom, saj je bila stopnja preživetja odvisna od odmerka cepiva, injiciranega cepljenim skupinam v primerjavi s kontrolno skupino. Podobno kot pri injiciranju homolognega virusa je tudi pri cepljenju proti heterolognemu virusu prišlo do zmanjšanja virusnega bremena in do manj izraženih hematoloških sprememb (levkopenija), povezanih z izjemno patogeno okužbo s ptičjo gripo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki je bila izvedena na podganah, so predklinične študije pokazale manjše spremembe v vrednostih jetrnih encimov in koncentraciji kalcija. Klinično pomembnih sprememb ravni jetrnih encimov in kalcija doslej še niso opazili v kliničnih študijah pri ljudeh.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost samic, brejost, razvoj zarodka/plodu, kotitev ali postnatalni razvoj. Plodnosti samcev v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj niso raziskovali, vendar rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo s cepivom povezanih sprememb na tkivih moških spolovil.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

Cepivo 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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla po 20 večodmernih vial (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. Ko cepivo pretresete, postane sivo bela, opalescentna, prosojna suspenzija.

Suspenzijo pred dajanjem pregledajte s prostim očesom glede delcev in/ali sprememb izgleda in v takšnem primeru cepivo zavržite.

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 Z ZDRAVILOM

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/571/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. oktober 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 14. maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

DD/MM/LLLL

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Suspenzija za injiciranje

Cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (celi virioni, inaktivirano, pripravljeno v celični kulturi)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cepivo proti gripi (celi virioni, inaktivirano), ki vsebuje antigen*:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrograma**
na odmerek 0,5 ml

* pripravljen v celicah Vero

** hemaglutinina

Cepivo je skladno s priporočili SZO in Sklepom EU o pandemiji.

Cepivo je na voljo v enodmerni napolnjeni injekcijski brizgi

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje.

Cepivo je sivo bela, opalescentna, prosojna suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Profilaksa gripe pri uradno razglašeni pandemiji. Cepivo proti pandemski gripi je treba uporabljati v skladu z uradnimi smernicami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, starejši od 6 mesecev:

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

Drugi 0,5 ml odmerek cepiva naj bo injiciran po premoru najmanj 3 tednov.

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno, v deltoidno mišico ali anterolateralni predel stegna, odvisno od mišične mase.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaksija v pretekli anamnezi (če je smrtno nevarna) zaradi preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali ostanke v sledih (npr. formaldehid, benzonaza, saharoza). V pandemijskih razmerah je cepljenje morda vseeno upravičeno, vendar ob zagotovitvi opreme za oživljanje, ki mora biti takoj na voljo.

Glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Po uporabi podobnega cepiva proti gripi s celimi virioni, razmnoženimi v celicah Vero, v pandemiji, so ugotovili preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso. Te reakcije so se pojavile pri bolnikih z več alergijami v anamnezi in bolnikih brez znane alergije.
- Pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) na zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov ali ostanke v sledih, npr. formaldehid, Benzonaza ali saharozo, je treba biti previden.
- 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.
- Če pandemske razmere to dopuščajo, je treba cepljenje odložiti pri bolnikih, ki imajo hujše obolenje s povišano telesno temperaturo ali akutno okužbo.
- Cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER ne smete v nobenem primeru injicirati v žilo.
- Ni podatkov o subkutanem injiciranju cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER. 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.
- Zaščitni odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER ne uporabljajte hkrati z drugimi cepivi. Če pa je hkratno cepljenje z drugimi cepivi indicirano, je treba cepiva injicirati v različni okončini. Pri tem se lahko okrepijo neželeni učinki.
- Cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER ne uporabljajte hkrati z imunoglobulini. Če je to nujno za zagotavljanje takojšnje zaščite, pa je dovoljeno cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER injicirati hkrati s polispecifičnim ali specifičnim imunoglobulinom. Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER in imunoglobulin injicirajte v različni okončini.
- Če se bolnik zdravi z imunosupresivnimi zdravili, je odziv imunskega sistema lahko manjši.
- Po cepljenju proti gripi je prišlo do lažno pozitivnih rezultatov seroloških testov, ki so bili izvedeni po metodi ELISA za odkrivanje protiteles proti HIV1, hepatitisu C in še posebej HTLV1. S tehniko Western Blot so bili ti rezultati ovrženi. Prehodne lažno pozitivne reakcije so lahko posledica odziva IgM na cepivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnost cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER med nosečnostjo in dojenjem ni bila ovrednotena v kliničnih preskušanjih. Podatki pri nosečnicah, cepljenih z različnimi inaktiviranimi sezonskimi cepivi brez adjuvansa, ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije na živalih o vplivu cepiva s sevom H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 in A/Indonesia/05/2005) na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost samic, brejost, razvoj zarodka/plodu, kotitev ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER med nosečnostjo ob upoštevanju uradnih priporočil. Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se lahko uporablja med dojenjem.

Pred uporabo cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER mora zdravnik pri vsakem specifičnem bolniku natančno pretehtati možna tveganja in koristi.

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, na primer omotica ali vrtoglavica.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli, starejše osebe in skupine s posebnimi tveganji

Klinična preskušanja s tem cepivom proti H5N1 so bila opravljena (glejte poglavje 5.1 za več informacij o cepivih proti H5N1) pri približno 3500 preiskovancih (starih od 18 do 59 let in od 60 let naprej) in v posebnih skupinah s tveganjem pri približno 300 preiskovancih, ki so bili imunsko kompromitirani ali pri bolnikih s kroničnimi bolezenskimi stanji.

Varnostni profil pri preiskovancih, ki so imunsko kompromitirani in pri bolnikih s kroničnimi bolezenskimi stanji, je podoben kot pri zdravih odraslih in starejših preiskovancih.

Dojenčki, otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 17 let:

V kliničnem preskušanju je cepivo proti H5N1 prejelo 300 mladostnikov, starih od 9 do 17 let, in 153 otrok, starih od 3 do 8 let. Pojavnost in narava simptomov po prvem in drugem odmerku cepiva sta bili podobni kot pri zdravih odraslih in starejših osebah.

Dojenčki in otroci, stari od 6 do 35 mesecev:

V kliničnem preskušanju je cepivo proti H5N1 prejelo 36 dojenčkov in otrok, starih od 6 do 35 mesecev.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost.

Povzetek neželenih učinkov

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 ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Odrasli in starejše osebe:

Neželeni učinki (odrasli in starejše osebe)		
Razvrstitev organov po sistemu MedDRA	Priporočeni izraz po sistemu MedDRA	Pogostnost
INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI	nazofaringitis	pogosti
BOLEZNI KRVNI IN LIMFATIČNEGA SISTEMA	limfadenopatija	občasni
PSIHIATRIČNE MOTNJE	nespečnost	občasni
BOLEZNI ŽIVČEVJA	glavobol omotica somnia nenormalnosti čutil (parestezija, disestezija, oralna disestezija, hipestezija, disgevzija in pekoč občutek) sinkopa	zelo pogosti občasni občasni pogosti občasni
OČESNE BOLEZNI	konjunktivitis draženje oči	občasni občasni
UŠESNE BOLEZNI, VKLJUČNO Z MOTNJAMI LABIRINTA	vrtočlavlava bolečine v ušesih nenadna izguba sluha	pogosti občasni občasni
ŽILNE BOLEZNI	hipotenzija	občasni
BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA	bolečine v žrelu in ustih kašelj dispneja zamašen nos izcedek iz nosu (rinoreja) suho grlo	pogosti pogosti občasni občasni občasni občasni
BOLEZNI PREBAVIL	driska bruhanje navzea bolečine v trebuhu dispepsija	pogosti občasni občasni občasni občasni
BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA	hiperhidroza srbečica izpuščaj koprivnica	pogosti pogosti občasni občasni
BOLEZNI MIŠIČNO SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA	artralgija mialgija	pogosti pogosti
SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE	utrujenost pireksija mrzlica slabo počutje gripi podobna bolezen nelagoden občutek v prsnem košu reakcije na mestu injiciranja <ul style="list-style-type: none">bolečina na mestu injiciranjaeritem na mestu injiciranjardečina na mestu injiciranjaotekanje na mestu injiciranjakrvavitev na mestu injiciranjadraženje na mestu injiciranjasrbečica na mestu injiciranjaovirano gibanje na mestu injiciranja	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni občasni

Dojenčki, otroci in mladostniki:

Neželeni učinki (dojenčki, otroci in mladostniki)				
Razvrstitev organov po sistemu MedDRA	Priporočeni izraz po sistemu MedDRA	Pogostnost		
		6 – 35 mesecev	3 – 8 let	9 – 17 let
INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI	nazofaringitis	pogosti	pogosti	pogosti
PRESNOVNE IN PREHRANSKE MOTNJE	zmanjšan apetit	pogosti	občasni	občasni
PSIHIATRIČNE MOTNJE	nespečnost motnje spanja	- pogosti	- -	občasni
BOLEZNI ŽIVČEVJA	omotica glavobol jokanje somnia hipestezijska	- - pogosti zelo pogosti -	- pogosti - - -	občasni zelo pogosti - - občasni
OČESNE BOLEZNI	draženje oči	-	občasni	-
UŠESNE BOLEZNI, VKLJUČNO Z MOTNJAMI LABIRINTA	vertoglavica	-	-	občasni
BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA	kašelj bolečine v žrelu in ustih izcedek iz nosu (rinoreja)	- - -	občasni pogosti občasni	občasni pogosti občasni
BOLEZNI PREBAVIL	bolečine v trebuhu navzea bruhanje driska	- pogosti pogosti pogosti	- pogosti pogosti občasni	pogosti pogosti pogosti občasni
BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA	hiperhidroza srbečica	pogosti -	občasni -	pogosti občasni
BOLEZNI MIŠIČNO SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA	artralgija mialgija bolečine v okončinah	- - -	pogosti pogosti -	pogosti pogosti občasni
SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE	bolečina na mestu injiciranja induracija na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja otekanje na mestu injiciranja krvavitev na mestu injiciranja srbečica na mestu injiciranja bolečina v pazduhah utrujenost pireksija mrzlica razdražljivost slabo počutje občutek mraza	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti - - - zelo pogosti - zelo pogosti - -	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni občasni pogosti pogosti pogosti pogosti občasni	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti občasni občasni pogosti občasni pogosti pogosti pogosti pogosti občasni

Spremljanje po pridobitvi dovoljenja za promet

Za cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER še ni na voljo podatkov o spremljanju po pridobitvi dovoljenja za promet.

Učinki, opaženi v skupini cepiv:

Med spremljanjem cepiva proti H1N1 s celimi virioni, razmnoženimi v celicah Vero, po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost teh neželenih učinkov ni znana, saj je iz razpoložljivih podatkov ni možno oceniti):

Bolezni imunskega sistema: anafilaktična reakcija, preobčutljivost

Bolezni živčevja: konvulzije

Bolezni kože in podkožja: angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: bolečine v okončinah

Trivalentna sezonska cepiva proti gripi

O naslednjih resnih neželenih učinkih so poročali med spremljanjem interpandemskih trivalentnih cepiv, razmnoženih v jajcih, po pridobitvi dovoljenja za promet:

Občasni: generalizirane kožne reakcije

Redki: nevralgija, 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 z zdravilom. 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

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o cepivu. Evropska agencija za zdravila (EMA) bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

V tem poglavju so opisane klinične izkušnje pri cepljenju z dvema odmerkoma modelnega cepiva.

Modelna cepiva vsebujejo antigene gripe, ki se razlikujejo od antigenov v trenutno prisotnih virusih gripe. Te antigene lahko obravnavamo kot "nove" antigene, ki posnemajo pogoje, v katerih ciljna populacija še ni bila cepljena. Podatki, pridobljeni z uporabo modelnega cepiva, bodo uporabljeni pri oblikovanju strategije cepljenja, ki bo najverjetneje uporabljena za cepivo proti pandemski gripi: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni z modelnimi cepivi, veljajo tudi za pandemsko cepiva.

Odrasli, starejše osebe in skupine s posebnimi tveganji

Odziv imunskega sistema na sev, ki je v cepivu PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (A/Vietnam/1203/2004)

Imunogenost cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (sev A/Vietnam/1203/2004) je bila ocenjena v treh kliničnih študijah pri odraslih, starih od 18 do 59 let (n=961) in pri starejših osebah, starih 60 let in več (n=391), in sicer po shemi cepljenja 0. in 21. dan. Poleg tega so imunogenost ocenjevali tudi v študiji 3. faze pri preiskovancih, ki so bili imunsko

kompromitirani (N=122) ali bolnikov s kroničnimi bolezenskimi stanji (N=123) po shemi cepljenja 0. in 21. dan.

Imunogenost pri odraslih, starih od 18 do 59 let (N=961), in osebah, starih 60 let in več (N=391)

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

Test SRH	18–59 let 21 dni po		60 let in več 21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek serološke zaščite*	53,2 %	66,8 %	47,7 %	59,0 %
Odstotek serokonverzije**	39,8 %	53,7 %	41,9 %	52,2 %
Faktor serokonverzije***	2,5	3,4	2,7	3,5

* površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** bodisi površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ (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 večji od 20, ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po prvem cepljenju odraslih, starih od 18 do 59 let, in starejših oseb, starih 60 let ali več, so bili naslednji:

Test mikronevtralizacije	18–59 let 21 dni po		60 let in več 21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek seronevtralizacije*	44,4 %	69,7 %	51,9 %	69,2 %
Odstotek serokonverzije**	32,7 %	56,0 %	13,3 %	23,9 %
Faktor serokonverzije***	3,0	4,5	2,0	2,6

* titer MN ≥ 20

** ≥ 4 -kratno povečanje titra MN

*** geometrična sredina povečanja

Imunogenost pri preiskovancih, ki so imunsko kompromitirani (N=122) ali bolnikov s kroničnimi bolezenskimi stanji (N=123)

Odstotek oseb, ki imajo titer nevtralizirajočih protiteles ≥ 20 , ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po cepljenju preiskovancev, ki so bili imunsko kompromitirani ali bolnikov s kroničnimi bolezenskimi stanji, so bili naslednji:

Test mikronevtralizacije	Imunsko kompromitirani preiskovanci 21 dni po		Bolniki s kroničnimi bolezenskimi stanji 21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek seronevtralizacije*	24,8 %	41,5 %	44,3 %	64,2 %
Odstotek serokonverzije**	9,1 %	32,2 %	17,2 %	35,0 %
Faktor serokonverzije***	1,6	2,5	2,3	3,0

* titer MN ≥ 20

** ≥ 4 -kratno povečanje titra MN

*** geometrična sredina povečanja

Perzistenca protiteles

Perzistenco protiteles po cepljenju s 7,5 μg formulacijo cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (sev A/Vietnam/1203/2004) brez adjuvansa so ovrednotili v klinični študiji pri odraslih, starih od 18 do 59 let, in preiskovancih, starih 60 let in več, po 6 mesecih, 12-15 mesecih in 24 mesecih po začetku primarnega zaporedja cepljenja. Rezultati kažejo splošno upadanje protiteles v odvisnosti od časa.

Odstotek serološke zaščite* seroneutralizacije**	Od 18 do 59 let		60 let in več	
	Test SRH	Test MN	Test SRH	Test MN
6. mesec	23,9 %	35,0 %	26,7 %	40,5 %
12-15. mesec	20,7 %	34,2 %	18,9 %	36,2 %
24. mesec	22,4 %	18,4 %	12,3 %	22,8 %

* površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** titer MN ≥ 20

Navzkrižna reaktivnost imunskega odziva proti sevom, sorodnim H5N1

V študiji 3. faze pri odraslih (N=270) in pri starejših osebah (n=272) po cepljenju s cepivom seva A/Vietnam/1203/2004 je bil odstotek oseb z navzkrižnimi nevtralizacijskimi protitelesi, izmerjen z mikroneutralizacijo (titer > 20), naslednji:

Testirano glede na	18 – 59 let		60 let in več	
	42. dan ^a	180. dan	42. dan ^a	180. dan
Odstotek seroneutralizacije*	35,1 %	14,4 %	54,8 %	28,0 %

* titer MN ≥ 20

^a 21 dni po drugem odmerku

Heterologna pozitivna cepljenja

V treh kliničnih študijah pri odraslih, starih od 18 do 59 let, in starejših osebah, starih 60 let in več, so opravili pozitivno cepljenje s 7,5 μg heterolognega cepilnega seva A/Indonesia/05/2005 v časovnem oknu od 12 do 24 mesecev po primarnem cepljenju z dvema odmerkoma cepiva s sevom A/Vietnam/1203/2004. Prav tako so v študiji 3. faze preiskovancem, ki so bili imunsko kompromitirani in bolnikom s kroničnimi bolezenskimi stanji, od 12 do 24 meseca dali heterologni pozitivni odmerki.

Odstotki seroneutralizacije (titer MN ≥ 20) 21 dni po pozitivnem cepljenju po 12 do 24 mesecih s 7,5 μg odmerkom cepiva s sevom A/Indonesia/05/2005, testirani proti homolognemu in heterolognemu sevu, so bili naslednji:

Odstotek seroneutralizacije* Testiran proti	18–59 let		60 let in več	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
pozitivno cepljenje po 12 do 24 mesecih	89,8 %	86,9 %	82,9 %	75,3 %

* titer MN ≥ 20

Odstotek seroneutralizacije* Testiran proti	Imunsko kompromitirani		Bolniki s kroničnimi bolezenskimi stanji	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
pozitivno cepljenje po 12 do 24 mesecih	71,6 %	65,7 %	77,5 %	70,8 %

* titer MN ≥ 20

Dojenčki, otroci in mladostniki

Odziv imunskega sistema na sev A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

Imunogenost cepiva cepilnega seva A/Vietnam/1203/2004 je bila ocenjena v kliničnem preskušanju pri otrocih in mladostnikih, starih od 9 do 17 let (N=288), pri otrocih, starih od 3 do 8 let (N=146) ter dojenčkih in otrocih, starih od 6 do 35 mesecev (N=33), po shemi cepljenja 0. in 21. dan.

Odstotek serološke zaščite, odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s SRH, za protitelesa proti HA po cepljenju dojenčkov, otrok in mladostnikov, starih od 6 mesecev do 17 let, so bili naslednji:

Test SRH	9–17 let		3–8 let		6–35 mesecev	
	21 dni po		21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek serološke zaščite*	63,8 %	75,1 %	46,1 %	75,4 %	13,8 %	63,0 %
Odstotek serokonverzije**	48,4 %	63,5 %	43,3 %	78,3 %	13,8 %	77,8 %
Faktor serokonverzije***	3,3	4,7	2,9	5,9	1,4	4,6

* površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$
** bodisi površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ (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 enak ali večji od 20, ter odstotek serokonverzije in faktor serokonverzije, izmerjeni s testom mikronevtralizacije (MN) po cepljenju dojenčkov, otrok in mladostnikov, starih od 6 mesecev do 17 let, so bili naslednji:

Test mikronevtralizacije	9–17 let		3–8 let		6–35 mesecev	
	21 dni po		21 dni po		21 dni po	
	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku	1. odmerku	2. odmerku
Odstotek seronevtralizacije*	52,6 %	85,4 %	17,1 %	72,9 %	3,0 %	68,8 %
Odstotek serokonverzije**	9,1 %	31,8 %	16,4 %	72,2 %	9,1 %	65,6 %
Faktor serokonverzije***	1,6	3,1	2,1	6,3	1,4	6,8

* titer MN ≥ 20
** ≥ 4 -kratno povečanje titra MN
*** geometrična sredina povečanja

Heterologna poživitvena cepljenja

Poživitveno cepljenje s 7,5 μg heterolognega cepilnega seva A/Indonesia/05/2005 brez adjuvansa je bilo uporabljeno pri otrocih in mladostnikih, starih od 9 do 17 let (N=196), pri otrocih, starih od 3 do 8 let (N=79), ter dojenčkih in otrocih, starih od 6 do 35 mesecev (N=25), 12 mesecev po primarnem cepljenju z dvema odmerkoma cepiva s sevom A/Vietnam/1203/2004.

Odstotki serološke zaščite (površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$) 21 dni po poživitvenem cepljenju po 12 mesecih s 7,5 μg odmerkom cepiva s sevom A/Indonesia/05/2005, testirani proti homolognemu in heterolognemu sevu, so bili naslednji:

Odstotek serološke zaščite*	9–17 let		3–8 let		6–35 mesecev	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Testirano proti						
Poživitveni odmerek po 12 mesecih	81,6 %	86,2 %	87,5 %	86,1 %	96,0 %	96,0 %

* površina SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

Odstotki seronevtralizacije (titer MN ≥ 20) 21 dni po poživitvenem cepljenju s 7,5 μg odmerkom cepiva s sevom A/Indonesia/05/2005, testirani proti homolognemu in heterolognemu sevu, so bili naslednji:

Odstotek seronevtralizacije*	9–17 let		3–8 let		6–35 mesecev	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Testirano proti						
Poživitveni odmerek po 12 mesecih	94,1 %	93,1 %	94,7 %	97,2 %	100,0 %	100,0 %

* titer MN ≥ 20

Informacije iz predkliničnih študij

Učinkovitost cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER pri zaščiti pred obolevnostjo in smrtnostjo zaradi okužbe s smrtonosnimi odmerki izredno patogenega virusa ptičje gripe H5N1 je bila ocenjena neklinično na dihurju. Izvedeni sta bili dve študiji, ena s cepivom H5N1 A/Vietnam/1203/2004 in druga s cepivom A/Indonesia/05/2005.

V prvi študiji je bilo šestnajst dihurjev razdeljenih v dve skupini, cepljeni pa so bili na 0. in 21. dan z odmerkom 7,5 µg cepiva A/Vietnam/1203/2004 ali z lažnim cepivom. Vsem dihurjem je bil na 35. dan skozi nos vbrizgan velik odmerek izjemno virulentnega virusa H5N1 seva A/Vietnam/1203/2004, nato pa so bili 14 dni na opazovanju. Dihurji, cepljeni z odmerkom 7,5 µg cepiva A/Vietnam/1203/2004, so pokazali visoko stopnjo serokonverzije. Cepivo A/Vietnam/1203/2004 je zagotovilo zaščito pred homolognim virusom, kar je pokazalo 100-odstotno preživetje živali, manjša izguba teže, manjši in krajši dvig telesne temperature, nižja stopnja zmanjšanja števila limfocitov ter zmanjšanje vnetja in nekroze možganov in olfaktornega bulbosa pri skupini cepljenih živali v primerjavi s kontrolnimi živalmi. Vse živali iz kontrolne skupine so podlegle okužbi.

V drugi študiji je bilo 66 dihurjev razdeljenih na 6 skupin po 11 dihurjev in so bili cepljeni na 0. in 21. dan z odmerkom 3,75 µg ali 7,5 µg cepiva Indonesia ali z lažnim cepivom. Na 35. dan je bil dihurjem skozi nos vbrizgan velik odmerek klada 2 virusa H5N1 A/Indonesia/05/2005 ali klada 1 virusa H5N1 A/Vietnam/1203/2004, potem pa so bile živali 14 dni na opazovanju. Ta študija je pokazala, da je cepivo A/Indonesia/05/2005 učinkovito na podlagi 100-odstotnega preživetja živali, manjšega pojava zvišane telesne temperature, manjše izgube telesne mase, zmanjšane virusnega bremena in manj izraženih hematoloških sprememb (levkopenije in limfopenije) pri cepljenih skupinah, ki jim je bil vbrizgan homologen virus. Podobno je bilo cepivo A/Indonesia/05/2005 učinkovito pri zaščiti pred heterolognim virusom, saj je bila stopnja preživetja odvisna od odmerka cepiva, injiciranega cepljenim skupinam v primerjavi s kontrolno skupino. Podobno kot pri injiciranju homolognega virusa je tudi pri cepljenju proti heterolognemu virusu prišlo do zmanjšanja virusnega bremena in do manj izraženih hematoloških sprememb (levkopenija), povezanih z izjemno patogeno okužbo s ptičjo gripo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki je bila izvedena na podganah, so predklinične študije pokazale manjše spremembe v vrednostih jetrnih encimov in koncentraciji kalcija. Klinično pomembnih sprememb ravni jetrnih encimov in kalcija doslej še niso opazili v kliničnih študijah pri ljudeh.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost samic, brejost, razvoj zarodka/plodu, kotitev ali postnatalni razvoj. Plodnosti samcev v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj niso raziskovali, vendar rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo s cepivom povezanih sprememb na tkivih moških spolovil.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamol
natrijev klorid
voda za injekcije
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

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 z 1 enodmerno napolnjeno injekcijsko brizgo (iz stekla vrste I), ki vsebuje 0,5 ml suspenzije za injiciranje, z zamaškom bata brez lateksa (halogenobutilna guma) z iglami ali brez njih.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred cepljenjem počakajte, da cepivo doseže sobno temperaturo. Pred uporabo pretresite. Ko cepivo pretresete, postane sivo bela, opalescentna, prosojna suspenzija.

Suspenzijo pred dajanjem pregledajte s prostim očesom glede delcev in/ali sprememb izgleda in v takšnem primeru cepivo zavrzite.

Ko odstranite zaporko brizge, nemudoma namestite iglo. Varovalo igle snemite pred dajanjem.

Cepivo morate uporabiti nemudoma po namestitvi igle na brizgo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/571/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. oktober 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 14. maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

DD/MM/LLLL

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- 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**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH
OKOLIŠČINAH**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

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, odgovornega za sproščanje serij

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Avstrija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se lahko sprosti v promet šele po uradni razglasitvi SZO/EU pandemije gripe pod pogojem, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER poskrbi za posodobitev z uradno odobrenim pandemskim sevom.

- **Uradna sprostitev 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.

V času zunaj obdobja pandemije bosta ohranjena običajna periodičnost in oblika predajanja poročil PSUR, s posebnim pregledom neželenih učinkov posebnega pomena (AESI). Tu morajo biti vključeni tudi podatki iz študij, ki so v teku, oziroma morebitni podatki iz dejanske uporabe 'modelnih' sevov cepiva.

V času pandemije morajo biti viri osredotočeni na pravočasno in učinkovito spremljanje profila varnosti cepiv proti gripi, ki se uporabljajo v obdobju pandemije. Poleg tega je lahko 6-mesečni cikel predolg, da bi omogočil ustrezno oceno varnosti cepiva, pri katerem lahko pričakujemo veliko stopnjo izpostavljenosti v kratkem obdobju. Zato bodo 6-mesečna ali letna poročila PSUR med obdobjem

pandemije nadomeščena z mesečnimi "poenostavljenimi poročili PSUR" (S-PSUR), ki jim bo priložen tudi povzetek o distribuciji cepiva.

Pogostnost predajanja poročil

- Čas začne teči prvi ponedeljek po odpremi prve serije cepiva.
- Prvo zaključno obdobje zbiranja podatkov nastopi 30 dni pozneje.
- Predaja poročil S-PSUR poročevalcu in članom odbora CHMP bo opravljena na 45. dan.
- Poročilo o oceni poročevalca bo posredovano članom odbora CHMP na 50. dan.
- Poročilo CHMP bo posredovano izdelovalcu cepiva na 55. dan.
- V prvih 6 mesecih bo poročanje potekalo enkrat na mesec.
- Revizijo pogostnosti izvedeta imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) in (so)poročevalec v 6-mesečnih časovnih razmikih.

Ko bo odbor CHMP soglašal, da poročila S-PSUR niso več potrebna, bo predano celotno poročilo PSUR, ki bo zajemalo obdobje od zaključnega obdobja zbiranja podatkov zadnjega rutinskega poročila PSUR, in sicer v časovnem okviru, ki bo dogovorjen s poročevalcem.

Oblika poenostavljenih poročil PSUR

V poenostavljeno poročilo PSUR morajo biti vključeni le spontano prijavljeni podatki. To poročilo naj vključuje naslednje preglednice sestavljenih podatkov (z uporabo vnaprej opredeljenih predlog, priloženih v Prilogi 2).

1. Pregled vseh spontanov primerov na državo, razvrščenih v razrede po vrsti poročila (medicinsko ali nemedicinsko potrjenega), in njihovih resnosti za obdobje, ki ga zajema poročilo, ter kumulativno.
2. Pregled vseh spontanov neželenih učinkov po organskih sistemih, terminu visoke stopnje (High Level Term - HLT) in prednostnem terminu (Preferred Term - PT), razvrščenih v razrede po vrsti poročila (medicinsko ali nemedicinsko potrjenega), ter z navedbo števila poročil o smrtnih primerih za obdobje, ki ga zajema poročilo, in kumulativno.
3. Neželeni učinki posebnega pomena (Adverse Events of Special Interest – AESI), razvrščeni v razrede po vrsti poročila (medicinsko ali nemedicinsko potrjenega). Neželeni učinki posebnega pomena bodo opredeljeni takole:

- nevritis:	PT "nevritis"
- konvulzije:	ozko standardizirano iskanje po MedDRA (Standardised MedDRA Query - SMQ) "konvulzije"
- anafilaksija:	ozko SMQ "anafilaktične reakcije" in ozko SMQ "angioedem"
- encefalitis:	ozko SMQ "neinfekcijski encefalitis"
- vaskulitis:	ozko SMQ "vaskulitis"
- Guillain-Barréjev sindrom:	ozko SMQ "Guillain-Barréjev sindrom"
- demielinizacija:	ozko SMQ "demielinizacija" (ker je GBS tudi vključen v ta SMQ, bo prišlo do prekrivanja pri številu primerov za ti dve kategoriji).
- Bellova paraliza:	PT "Bellova paraliza"
- neuspešnost cepljenja:	PT "neuspešnost cepljenja"

4. Resni navedeni neželeni učinki (po organskih sistemih, HLT in PT), razvrščeni v razrede po vrsti poročila (medicinsko ali nemedicinsko potrjenega), za obdobje, ki ga zajema poročilo, ter kumulativno.

5. Vsi spontani neželeni učinki po starostnih skupinah, organskih sistemih, HLT in PT, razvrščeni v razrede po vrsti poročila (medicinsko ali nemedicinsko potrjenega), za obdobje, ki ga zajema poročilo, ter kumulativno. Uporabljene bodo naslednje starostne skupine: < 2 leti, 2-8 let, > 9 let.
6. Vsi spontani neželeni učinki (po organskih sistemih, HLT in PT), ki so se pojavili pri nosečnicah, razvrščeni v razrede po vrsti poročila (medicinsko ali nemedicinsko potrjenega), za obdobje, ki ga zajema poročilo, ter kumulativno.

Pri zbiranju podatkov je treba upoštevati naslednja načela:

- Razen preglednice 1 bo v vseh preglednicah navedeno število učinkov (predstavljenih po stopnji PT in razvrščenih po organskih sistemih [SOC] in terminu visoke stopnje [HLT]) in ne število primerov.
- V vseh preglednicah bodo podani generični podatki in ne podatki, ki so specifični za zdravilo¹. Podatki, specifični za zdravilo, pa bodo lahko ovrednoteni med obdelavo signalov o varnosti.
- "Kumulativno" pomeni v času od uporabe cepiva; morebitni dogodki oz. učinki, ki niso prijavljeni v proučevanem obdobju, pa ne smejo biti podani v preglednicah.
- Vsi nemedicinsko potrjeni dogodki oz. učinki so tisti, ki so bili vneseni v podatkovno bazo do zaključnega obdobja zbiranja podatkov. Tiste podatke, ki niso bili vneseni, pa je treba prijaviti v okviru naslednjega poročila S-PSUR.
- V prilogi bo podan še vrstični seznam smrtnih primerov.

Podan mora biti tudi kratek povzetek, v katerem bodo poudarjeni validirani signali in področja, ki so vzrok za zaskrbljenost, z upoštevanjem podatkov, dobljenih iz prospektivne kohortne študije, opisane v poglavju 4.5. V primeru več signalov bo lahko obdelava signalov varnosti postala prioritarna in treba bo navesti ustrezne roke za predajo popolnega poročila o vrednotenju signalov.

Poročilo o distribuciji cepiva

Da bi bilo poročilo o varnosti umeščeno v ustrezen kontekst, mora biti vključen tudi povzetek o distribuciji cepiva, v katerem morajo biti navedene podrobnosti o številu odmerkov cepiva v prometu v

- i) državah članicah EU za obdobje poročanja s številko serije,
- ii) državah članicah EU skupaj in
- iii) preostalem svetu

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).

¹ Na podlagi predpostavke, da pri velikem odstotku primerov ime cepiva ne bo navedeno.

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

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

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

Opis	Do datuma
Med pandemijo bo predlagatelj zbiral klinične podatke o varnosti in učinkovitosti cepiva s pandemskim sevom in jih predložil CHMP v ovrednotenje.	Odvisno od uporabe cepiva ob nastopu prve pandemije in kasneje, po prvi uporabi.
Med pandemijo bo predlagatelj izvedel prospektivno kohortno študijo, ki je določena v Načrtu farmakovigilance.	Odvisno od uporabe cepiva ob nastopu prve pandemije in kasneje, po prvi uporabi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – VIALA Z 10 ODMERKI****1. IME ZDRAVILA**

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER suspenzija za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (celi virioni, inaktivirano, pripravljeno v celični kulturi)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Cepivo proti gripi (celi virioni, inaktivirano), ki vsebuje antigen*:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrograma**
na odmerek 0,5 ml

* pripravljen v celicah Vero
** hemaglutinina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

trometamol,
natrijev klorid,
voda za injekcije,
polisorbat 80

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) 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

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irska

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

EU/1/09/571/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER suspenzija za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (celi virioni, inaktivirano, pripravljeno v celični kulturi)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Cepivo proti gripi (celi virioni, inaktivirano), ki vsebuje antigen*:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrograma**
na odmerek 0,5 ml

* pripravljen v celicah Vero
** hemaglutinina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

trometamol,
natrijev klorid,
voda za injekcije,
polisorbat 80

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Suspenzija za injiciranje
Ena enoodmerna napolnjena injekcijska brizga (ki vsebuje 0,5 ml suspenzije)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intramuskularna uporaba.
Pred cepljenjem počakajte, da cepivo doseže sobno temperaturo.
Pred uporabo pretresite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne injicirajte intravaskularno.

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

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irska

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

EU/1/09/571/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in 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

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER suspenzija za injiciranje cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (celi virioni, inaktivirano, pripravljeno v celični kulturi) i.m.

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 (v viali je 10 odmerkov po 0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

Po prvem odprtju uporabite vialo v največ 3 urah.

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irska

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA – ENOODMERNNA NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER suspenzija za injiciranje cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (celi virioni, inaktivirano, pripravljeno v celični kulturi) i.m.

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

Enoodmerna injekcijska brizga (0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irska

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER suspenzija za injiciranje

cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (celi virioni, inaktivirano, pripravljeno v celični kulturi)

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- 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 PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
3. Kako uporabljati cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER in za kaj ga uporabljamo

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER je cepivo, ki se uporablja za osebe od 6. meseca starosti naprej, za preprečevanje influence (gripe) v uradno razglašeni pandemskih razmerah.

Pandemska gripa je vrsta gripe, ki se pojavi vsakih nekaj desetletij in se zelo hitro širi, prizadene pa večino držav in regij po svetu. Simptomi (znaki) pandemske gripe so podobni znakom "navadne" gripe, vendar so običajno hujši.

Cepivo deluje tako, da telo spodbudi k proizvodnji lastne zaščite (protiteles) proti bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Ne uporabljajte cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER:

- če ste v preteklosti imeli hudo alergijsko reakcijo (smrtno nevarno) na cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- če ste alergični na katerokoli sestavino ali ostanke v sledih v cepivu (formaldehid, Benzonaza, saharoza). Učinkovina in pomožne snovi v cepivu PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER so navedene v 6. poglavju na koncu navodil za uporabo. Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč kožni izpuščaj, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika. V pandemskih razmerah vam bo zdravnik morda vseeno svetoval cepljenje s cepivom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniku pred cepljenjem povejte,

- če imate hudo okužbo in povišano temperaturo (nad 38°C). Če je tako, potem bo cepljenje predstavljeno na čas, ko se boste počutili bolje. Manjša okužba, kot je na primer prehlad, po navadi ni težava, kljub temu pa poslušajte nasvet zdravnika glede cepljenja s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- če ste imeli alergijsko reakcijo na katerokoli sestavino cepiva (glejte poglavje 6 na koncu navodila za uporabo) ali na formaldehid, Benzonazo ali saharozo. Alergijske reakcije, vključno z nenadnimi in smrtno nevarnimi alergijskimi reakcijami (anafilakso), so opisane pri podobnih cepivih proti H1N1 (cepivih proti prašičji gripi), uporabljenih med pandemijo. Takšne reakcije so se pojavile pri osebah z alergijami in pri osebah brez alergij;
- če imate oslabiljen imunski sistem (na primer zaradi imunosupresivnega zdravljenja z zdravili, kot so kortikosteroidi ali kemoterapija proti raku);
- če ste naročeni za odvzem krvi, da se potrdi okužba z določenimi virusi. V prvih tednih po cepljenju s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER izvidi teh preiskav morda ne bodo pravilni. Povejte zdravniku, ki je naročil te preiskave, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- če imate težave s krvavitvami oz. strjevanjem krvi ali že pri rahlem udarcu nastanejo modrice.

Cepivo se ne sme nikoli injicirati v žilo.

Ni informacij o injiciranju cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER pod kožo.

Druga zdravila in cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Obvestite zdravnika, 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.

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se ne daje hkrati z drugimi cepivi. Če to ni mogoče, je treba drugo cepivo injicirati v drugo okončino. Pri tem se lahko okrepijo neželeni učinki.

Če jemljete zdravila, ki zmanjšajo imunost na okužbe, ali prejemate drugo vrsto terapije (radioterapijo), ki vpliva na imunski sistem, boste še vedno lahko cepljeni s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER, vendar bo lahko vaš odziv na cepivo oslabiljen.

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se ne sme uporabljati hkrati z imunoglobulini. Če to ni mogoče, je treba imunoglobuline vbrizgati v drugo okončino.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, ali ste lahko cepljeni s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER lahko povzroči omotico ali slabost, kar lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

3. Kako uporabljati cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Dojenčki, otroci in mladostniki, stari od 6 mesecev do 17 let, in odrasli od 18. leta starosti naprej:
Daje se en odmerek po 0,5 ml. Drugi odmerek 0,5 ml je treba dati po presledku vsaj treh tednov.

Zdravnik vam bo cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER dal v obliki injekcije v mišico (po navadi v nadlaket ali zgornji predel stegna, odvisno od mišične mase).

Cepiva se v nobenem primeru ne sme vbrizgati v veno.

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

4. Možni neželeni učinki

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

V kliničnih študijah cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER pri odraslih in starostnikih je bila večina neželenih učinkov blagih in kratkotrajnih. Neželeni učinki so po navadi podobni učinkom, ki jih povzroči cepivo proti gripi. Po drugem cepljenju je bilo manj neželenih učinkov kot po prvem. Najpogostejši neželeni učinek je bila bolečina na mestu injiciranja, ki je bila po navadi blaga.

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri odraslih in starostnikih.

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

- bolečina na mestu injiciranja,
- utrujenost,
- glavobol.

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

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- vrtoglavica,
- bolečina v ustih in žrelu,
- kašelj,
- driska,
- povečano potenje,
- srbenje,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- povišana telesna temperatura,
- mrzlica,
- slabo počutje,
- otrdlina, rdečina, oteklina ali manjša krvavitev na mestu injiciranja,
- nenormalno oz. zmanjšano čutenje.

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

- otečene žleze,
- nespečnost (težave pri spanju),
- omotica,
- zaspanost,
- konjunktivitis (vnetje očesa), draženje oči,
- nenadna izguba sluha, bolečine v ušesu,
- znižan krvni tlak, izguba zavesti (sinkopa),
- zasoplost,
- suho grlo,
- zamašen nos ali izcedek iz nosu,
- slabost,
- bruhanje,
- bolečine v trebuhu, prebavne motnje,
- izpuščaj, koprivnica,

- draženje ali srbenje na mestu injiciranja, modrice ali otrdelost roke,
- nelagoden občutek v prsnem košu,
- gripi podobna bolezen.

V kliničnih študijah pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih sta bili pojavnost in narava simptomov po prvem in drugem cepljenju podobni kot pri odraslih in starostnikih.

V klinični študiji so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri dojenčkih, starih od 6 do 35 mesecev.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 oseb):

- zaspanost,
- povišana telesna temperatura,
- razdražljivost,
- bolečina na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 oseb):

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- zmanjšan apetit,
- motnje spanja,
- jokanje,
- bruhanje,
- slabost,
- driska
- povečano potenje,
- otrdina, rdečina, oteklina ali podplutba na mestu injiciranja.

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri otrocih, starih od 3 do 8 let.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 oseb):

- bolečina na mestu injiciranja

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 oseb):

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- glavobol,
- bolečina v ustih in žrelu,
- bruhanje,
- slabost,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- otrdina, rdečina, oteklina ali podplutba na mestu injiciranja,
- utrujenost,
- povišana telesna temperatura,
- slabo počutje.

Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 oseb):

- zmanjšan apetit,
- draženje oči,
- kašelj,
- izcedek iz nosu,
- driska,
- povečano potenje,
- bolečine v pazduhah,
- srbenje na mestu injiciranja,
- občutek mraza.

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri mladostnikih, starih od 9 do 17 let.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 oseb):

- glavobol,
- bolečina na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 oseb):

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- bolečine v ustih in žrelu,
- bolečine v trebuhu,
- slabost,
- bruhanje,
- povečano potenje,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- otrdina, rdečina ali otekline na mestu injiciranja,
- utrujenost,
- mrzlica,
- slabo počutje.

Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 oseb):

- zmanjšan apetit,
- nespečnost,
- omotica,
- nenormalno oz. zmanjšano čutenje,
- vrtoglavica,
- kašelj,
- izcedek iz nosu,
- driska,
- srbenje,
- bolečine v okončinah,
- bolečine v pazduhah,
- podplutba na mestu injiciranja,
- srbenje na mestu injiciranja,
- povišana telesna temperatura,
- občutek mraza.

Neželeni učinki, navedeni v nadaljevanju, so se pojavili pri podobnem cepivu proti gripi (Celvapan) pri odraslih in otrocih v programu cepljenja proti pandemski gripi H1N1. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

- alergijske reakcije, vključno s hudimi reakcijami, ki povzročijo nevarno znižanje krvnega tlaka, ki lahko vodi do šoka, če ne ukrepamo,
- epileptični napadi,
- bolečine v rokah ali nogah (v večini primerov je navedena bolečina v roki, v katero je bilo dano cepivo),
- otekanje tkiva pod kožo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. 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 PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 C – 8 C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Zdravilna učinkovina:

cepivo proti gripi H5N1 s celimi virioni, inaktivirano, ki vsebuje antigen*:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
na odmerek 0,5 ml

7,5 mikrograma**

* pripravljen v celicah Vero

** hemaglutinin

Druge sestavine cepiva so: trometamol, natrijev klorid, voda za injekcije, polisorbit 80.

Izgled cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER in vsebina pakiranja

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER je belkasta, opalescentna in prosojna tekočina.

Cepivo je na voljo kot eno pakiranje, ki vsebuje 20 večodmernih vial (iz stekla tipa I) s po 5 ml suspenzije (10 odmerkov).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irska

Izdelovalec:

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh

podatkov o cepivu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

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

Ko cepivo pretresete, postane sivo bela, opalescentna, prosojna suspenzija.

Suspenzijo pred dajanjem preglejte s prostim očesom glede delcev in/ali sprememb izgleda in v takšnem primeru cepivo zavrzite.

Cepivo se ne sme dajati intravaskularno.

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

Po prvem odprtju uporabite vialo v največ 3 urah.

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER suspenzija za injiciranje

cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (celi virioni, inaktivirano, pripravljeno v celični kulturi)

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- 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 PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste cepljeni s PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
3. Kako uporabljati cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER in za kaj ga uporabljamo

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER je cepivo, ki se uporablja pri osebah od 6. meseca starosti naprej, za preprečevanje influence (gripe) v uradno razglašeni pandemski razmerah.

Pandemska gripa je vrsta gripe, ki se pojavi vsakih nekaj desetletij in se zelo hitro širi, prizadene pa večino držav in regij po svetu. Simptomi (znaki) pandemske gripe so podobni znakom "navadne" gripe, vendar so običajno hujši.

Cepivo deluje tako, da telo spodbudi k proizvodnji lastne zaščite (protiteles) proti bolezni.

2. Kaj morate vedeti preden boste cepljeni s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Ne uporabljajte cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER:

- če ste v preteklosti imeli hudo alergijsko reakcijo (smrtno nevarno) na cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- če ste alergični na katerokoli sestavino ali ostanke v sledih v cepivu (formaldehid, Benzonaza, saharoza). Učinkovina in pomožne snovi v cepivu PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER so navedene v 6. poglavju na koncu navodil za uporabo. Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč kožni izpuščaj, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika. V pandemskih razmerah vam bo zdravnik morda vseeno svetoval cepljenje s cepivom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniku pred cepljenjem povejte,

- če imate hudo okužbo in povišano 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 glede cepljenja s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- če ste imeli alergijsko reakcijo na katerokoli sestavino cepiva (glejte poglavje 6 na koncu navodila za uporabo) ali na formaldehid, Benzonazo ali saharozo. Alergijske reakcije, vključno z nenadnimi in smrtno nevarnimi alergijskimi reakcijami (anafilakso), so opisane pri podobnih cepivih proti H1N1 (cepivih proti prašičji gripi), uporabljenih med pandemijo. Takšne reakcije so se pojavile pri osebah z alergijami in pri osebah brez alergij;
- če imate oslabiljen imunski sistem (na primer zaradi imunosupresivnega zdravljenja z zdravili, kot so kortikosteroidi ali kemoterapija proti raku);
- če ste naročeni za odvzem krvi, da se potrdi okužba z določenimi virusi. V prvih tednih po cepljenju s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER izvidi teh preiskav morda ne bodo pravilni. Povejte zdravniku, ki je naročil te preiskave, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER;
- če imate težave s krvavitvami oz. strjevanjem krvi ali že pri rahlem udarcu nastanejo modrice.

Cepivo se ne sme nikoli injicirati v žilo.

Ni informacij o injiciranju cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER pod kožo.

Druga zdravila in cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Obvestite svojega zdravnika, 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.

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se ne daje hkrati z drugimi cepivi. Če to ni mogoče, je treba drugo cepivo injicirati v drugo okončino. Pri tem se lahko okrepijo neželeni učinki.

Če jemljete zdravila, ki zmanjšajo imunost na okužbe, ali prejemate drugo vrsto terapije (radioterapijo), ki vpliva na imunski sistem, boste še vedno lahko cepljeni s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER, vendar bo lahko vaš odziv na cepivo oslabiljen.

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se ne sme uporabljati hkrati z imunoglobulini. Če to ni mogoče, je treba imunoglobuline vbrizgati v drugo okončino.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, ali ste lahko cepljeni s cepivom PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER lahko povzroči omotico ali slabost, kar lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

3. Kako uporabljati cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Dojenčki, otroci in mladostniki, stari od 6 mesecev do 17 let, in odrasli od 18. leta starosti naprej:

Daje se en odmerek po 0,5 ml. Drugi odmerek 0,5 ml je treba dati po presledku vsaj treh tednov.

Zdravnik vam bo cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER dal v obliki injekcije v mišico (po navadi v nadlaket ali zgornji predel stegna, odvisno od mišične mase).

Cepiva se v nobenem primeru ne sme vbrizgati v veno.

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

4. Možni neželeni učinki

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

V kliničnih študijah cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER pri odraslih in starostnikih je bila večina neželenih učinkov blagih in kratkotrajnih. Neželeni učinki so po navadi podobni učinkom, ki jih povzroči cepivo proti gripi. Po drugem cepljenju je bilo manj neželenih učinkov kot po prvem. Najpogostejši neželeni učinek je bila bolečina na mestu injiciranja, ki je bila po navadi blaga.

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri odraslih in starostnikih.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 oseb):

- bolečina na mestu injiciranja,
- utrujenost,
- glavobol.

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 oseb):

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- vrtoglavica,
- bolečina v ustih in žrelu,
- kašelj,
- driska,
- povečano potenje,
- srbenje,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- povišana telesna temperatura,
- mrzlica,
- slabo počutje,
- otrdina, rdečina, oteklina ali manjša krvavitev na mestu injiciranja,
- nenormalno oz. zmanjšano čutenje.

Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 oseb):

- otečene žleze,
- nespečnost (težave pri spanju),
- omotica,
- zaspanost,
- konjunktivitis (vnetje očesa), draženje oči,
- nenadna izguba sluha, bolečine v ušesu,
- znižan krvni tlak, izguba zavesti (sinkopa),
- zasoplost,
- suho grlo,
- zamašen nos ali izcedek iz nosu,
- slabost,
- bruhanje,
- bolečine v trebuhu, prebavne motnje,
- izpuščaj, koprivnica,

- draženje ali srbenje na mestu injiciranja, modrice ali otrdelost roke,
- nelagoden občutek v prsnem košu,
- gripi podobna bolezen.

V kliničnih študijah pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih sta bili pojavnost in narava simptomov po prvem in drugem cepljenju podobni kot pri odraslih in starostnikih.

V klinični študiji so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri dojenčkih, starih od 6 do 35 mesecev.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 oseb):

- zaspanost,
- povišana telesna temperatura,
- razdražljivost,
- bolečina na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 oseb):

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- zmanjšan apetit,
- motnje spanja,
- jokanje,
- bruhanje, slabost, driska,
- povečano potenje,
- otrdlina, rdečina, oteklina ali podplutba na mestu injiciranja.

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri otrocih, starih od 3 do 8 let.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 oseb):

- bolečina na mestu injiciranja

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 oseb):

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- glavobol,
- bolečina v ustih in žrelu,
- bruhanje,
- slabost,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- otrdlina, rdečina, oteklina ali podplutba na mestu injiciranja,
- utrujenost,
- povišana telesna temperatura,
- slabo počutje.

Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 oseb):

- zmanjšan apetit,
- draženje oči,
- kašelj,
- izcedek iz nosu,
- driska,
- povečano potenje,
- bolečine v pazduhah,
- srbenje na mestu injiciranja,
- občutek mraza.

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri mladostnikih, starih od 9 do 17 let.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 oseb):

- glavobol,
- bolečina na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 oseb):

- izcedek iz nosu in vnetje žrela,
- bolečine v ustih in žrelu,
- bolečine v trebuhu,
- slabost,
- bruhanje,
- povečano potenje,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- otrdina, rdečina ali otekline na mestu injiciranja,
- utrujenost,
- mrzlica,
- slabo počutje.

Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 oseb):

- zmanjšan apetit,
- nespečnost,
- omotica,
- nenormalno oz. zmanjšano čutenje,
- vrtoglavica,
- kašelj,
- izcedek iz nosu,
- driska,
- srbenje,
- bolečine v okončinah,
- bolečine v pazduhah,
- podplutba na mestu injiciranja,
- srbenje na mestu injiciranja,
- povišana telesna temperatura,
- občutek mraza.

Neželeni učinki, navedeni v nadaljevanju, so se pojavili pri podobnem cepivu proti gripi (Celvapan) pri odraslih in otrocih v programu cepljenja proti pandemski gripi H1N1. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

- alergijske reakcije, vključno s hudimi reakcijami, ki povzročijo nevarno znižanje krvnega tlaka, ki lahko vodi do šoka, če ne ukrepamo,
- epileptični napadi,
- bolečine v rokah ali nogah (v večini primerov je navedena bolečina v roki, v katero je bilo dano cepivo),
- otekanje tkiva pod kožo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. 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 PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 C – 8 C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Zdravilna učinkovina:

cepivo proti gripi H5N1 s celimi virioni, inaktivirano, ki vsebuje antigen*:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
na odmerek 0,5 ml

7,5 mikrograma**

* pripravljen v celicah Vero

** hemaglutinin

Druge sestavine cepiva so: trometamol, natrijev klorid, voda za injekcije, polisorbit 80.

Izgled cepiva PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER in vsebina pakiranja

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER je belkasta, opalescentna in prosojna tekočina.

Cepivo je na voljo kot 1 pakiranje z 1 enoodmerno napolnjeno injekcijsko brizgo (iz stekla tipa I), ki vsebuje 0,5 ml suspenzije za injiciranje z zamaškom bata brez lateksa (halogenobutilna guma) z iglami ali brez.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Resilience Biomanufacturing Ireland Limited
2 Shelbourne Buildings
Crampton Avenue
Dublin 4
D04 W3V6
Irska

Izdelovalec:

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Cepivo PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o cepivu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

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

Ko cepivo pretresete, postane sivo bela, opalescentna, prosojna suspenzija.

Suspenzijo pred dajanjem pregledajte s prostim očesom glede delcev in/ali sprememb izgleda in v takšnem primeru cepivo zavržite.

Cepivo se ne sme dajati intravaskularno.

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

Ko odstranite zaporko brizge, nemudoma namestite iglo. Varovalo igle snemite pred dajanjem.

Cepivo morate uporabiti nemudoma po namestitvi igle na brizgo.