

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pumarix suspensija un emulsija injekciju emulsijas pagatavošanai
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (šķelts, inaktivēts virions, ar adjuvantu)
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pēc sajaukšanas 1 deva (0,5 ml) satur:

Inaktivētu, šķeltu gripas vīrusu, kas satur antigēnu*, ekvivalentu:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tipa celma, izmantots (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogramus**

* pavairots olās

** hemaglutinīna

Šī vakcīna atbilst PVO ieteikumiem un ES lēmumam par pandēmiju.

Adjuvants AS03, kura sastāvā ir skvalēns (10,69 miligrami), DL- α tokoferols (11,86 miligrami) un polisorbāts 80 (4,86 miligrami).

Pēc suspensijas un emulsijas flakonu satura sajaukšanas tiek iegūtas vairākas vakcīnas devas flakonā. Informāciju par devu skaitu flakonā skatīt 6.5 apakšpunktā.

Palīgvielas ar zināmu darbību: vakcīna satur 5 mikrogramus tiomersāla.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija un emulsija injekciju emulsijas pagatavošanai.

Suspensija ir bezkrāsains vai bālgans, lāsmojošs šķidrums, kas var nedaudz veidot nogulsnes.

Emulsija ir bālgans homogēns šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gripas profilakse oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā (skatīt 4.2 un 5.1 apakšpunktu).

Pandēmijas gripas vakcīna jālieto saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie vecumā no 18 gadiem:

Viena 0,5 ml deva izvēlētajā laikā.

Otra 0,5 ml deva jāievada pēc vismaz triju nedēļu starplaika.

Personas, kas iepriekš vakcinētas ar vienu vai divām devām AS03 saturošas vakcīnas, kuras sastāvā ir

HA no tā paša apakštipa cita celma

Pieaugušie no 18 gadu vecuma: viena 0,5 ml deva izvēlētajā laikā.

Pediatriskā populācija

Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par drošību un imunogenitāti, 3 – 9 gadus veciem bērniem 0. un 21. dienā ievadot vakcīnu ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), un kura ražota, izmantojot atšķirīgu procesu, un ievadot pusi devas šīs pašas vakcīnas (tas ir, 1,875 µg HA un pusi no adjuvanta AS03 daudzuma). Skatīt 4.8 un 5.1 apakšpunktu.

Pumarix drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem, un 10 – 17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Papildu informāciju skatīt 5.1 apakšpunktā.

Cilvēkiem, kuri saņem pirmo Pumarix devu, vakcinācijas kursu vēlams pabeigt ar Pumarix.

Ievadīšanas veids

Imunizācija jāveic intramuskulāras injekcijas veidā, vēlams deltveida muskulī vai augšstilba anterolaterālajā daļā (atkarībā no muskuļu masas).

Norādījumus par zāļu samaisīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Anamnēzē anafilaktiska (t.i., dzīvībai bīstama) reakcija pret kādu no šīs vakcīnas sastāvdaļām vai atliekvielām (olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu un nātrija dezoksiholātu). Tomēr pandēmijas gadījumā šīs vakcīnas lietošana var būt piemērota, ievērojot nosacījumu, ka nekavējoties jābūt pieejamām reanimācijas iekārtām, ko nepieciešamības gadījumā varētu izmantot.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ievadot vakcīnu cilvēkiem, kam ir zināma paaugstināta jutība (izņemot anafilaktisku reakciju) pret aktīvo vielu, kādu no palīgvielām, kas minētas 6.1 apakšpunktā, tiomersālu vai atliekvielām (olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu un nātrija deoksiholātu), jāievēro piesardzība.

Tāpat kā ievadot visas injicējamās vakcīnas, vienmēr jābūt viegli pieejamiem atbilstošiem medikamentiem un medicīniskai uzraudzībai, lai varētu novērst reti sastopamu, bet iespējamu anafilaktisku reakciju pēc vakcīnas ievadīšanas.

Ja pandēmijas apstākļi pieļauj, pacientiem ar smagu slimību ar drudzi vai ar akūtu infekciju imunizācija jāatliek.

Pumarix nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Nav datu par Pumarix ievadīšanu subkutāni. Tāpēc veselības aprūpes sniedzējiem jānovērtē vakcīnas ievadīšanas sniegtais guvums un iespējamais risks pacientiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem asinsreces traucējumiem, kas būtu kontrindikācija intramuskulārai injekcijai, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno asiņošanas risku.

Nav datu par vakcīnu ar AS03 adjuvantu ievadīšanu pirms vai pēc citu gripas vīrusu tipu vakcīnu ievadīšanas, kas paredzētas lietošanai pirms pandēmijas vai tās laikā.

Pacientiem ar endogēnu vai jatrogēnu imūnsupresiju var būt nepietiekama antivielu atbildes reakcija.

Visām vakcinētajām personām var neizveidoties aizsargājoša imūnā reakcija (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pēc vai pat pirms jebkuras vakcinācijas kā psihogēna reakcija pret injekciju ar adatu iespējama sinkope (ģībšana). Vienlaikus var būt vairākas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas ekstremitāšu kustības atlabšanas laikā. Svarīgi, lai manipulāciju veiktu vietā, kur nav iespējams savainojums samaņas zaudēšanas gadījumā.

Pediatriskā populācija

Klīniskie dati par bērniem līdz 6 gadu vecumam, kas saņēmuši divas citas pandēmiskās gripas vakcīnas (H5N1, ražota Drēzdenē, Vācijā) devas, liecina par biežāku drudža (paduses temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$) rašanos pēc otrās devas. Tādēļ maziem bērniem (piemēram, līdz aptuveni 6 gadu vecumam) pēc vakcinācijas ieteicama ķermeņa temperatūras kontrole un pasākumi drudža mazināšanai (piemēram, pret drudža līdzekļi, ja tas klīniski nepieciešams).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav datu par Pumarix ievadīšanu vienlaikus ar citām vakcīnām. Taču, ja ievadīšana vienlaikus ar citu vakcīnu tiek uzskatīta par nepieciešamu, tā jāinjicē citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties blakusparādības.

Ja pacients saņem imūnsupresīvu terapiju, imunoloģiskā reakcija var būt pavājināta.

Pēc gripas vakcīnas ievadīšanas var būt kļūdaini pozitīvi seroloģisko testu rezultāti, ar ELISA metodi nosakot antivielas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1), C hepatīta vīrusu un īpaši HTLV-1. Šādos gadījumos ar *Western blot* metodi iegūtais rezultāts ir negatīvs. Šie īslaicīgi kļūdaini pozitīvie rezultāti var būt saistīti ar IgM veidošanos kā atbildes reakciju pret vakcīnu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pašlaik nav pieejami dati par Pumarix lietošanu grūtniecības laikā.

AS03 saturošas vakcīnas, kas saturēja HA no H1N1v, ir ievadītas sievietēm visos grūtniecības trimestros. Informācija par iznākumu aptuveni 200 000 sieviešu, kuras vakcinētas grūtniecības laikā, pašreiz ir ierobežota. Vairāk nekā 100 grūtniecības gadījumos, ko novēroja prospektīvā klīniskajā pētījumā, netika konstatētas pazīmes, kas varētu liecināt par palielinātu nelabvēlīga iznākuma risku.

Pētījumi dzīvniekiem ar Pumarix neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Dati par grūtniecēm, kuras saņēmušas dažādas inaktivētas, sezonālas vakcīnas bez adjuvanta, neliecina par kropļībām vai toksisku ietekmi uz augli vai jaundzimušo.

Var apsvērt Pumarix lietošanu grūtniecības laikā, ja to uzskata par nepieciešamu, ņemot vērā oficiālos ieteikumus.

Barošana ar krūti

Pumarix var lietot sievietēm zīdīšanas periodā.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par fertilitāti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažas blakusparādības, kas minētas 4.8 apakšpunktā „Nevēlamās blakusparādības”, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Klīniskajos pētījumos blakusparādību rašanās biežumu novērtēja aptuveni 4500 personām vecumā no 18 gadiem, kuras saņēma Pumarix vai placebo.

18 – 64 gadus veciem pieaugušajiem pēc vakcinēšanas visbiežāk ziņots par šādām blakusparādībām: sāpes injekcijas vietā (80,5%), muskuļu sāpes (37,2%), nogurums (25,2%), galvassāpes (25,1%), locītavu sāpes (17,7%) un drebuļi (11,1%).

Pacienti vecākiem par 64 gadiem pēc vakcinēšanas visbiežāk ziņots par šādām blakusparādībām: sāpes injekcijas vietā (58,0%), muskuļu sāpes (19,7%), nogurums (13,5%), galvassāpes (12,4%) un locītavu sāpes (10,3%).

Blakusparādību saraksts

Nevēlamās blakusparādības minētas atbilstoši šādai biežuma klasifikācijai:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

Reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Klīniskajos pētījumos ar simulācijas (*mock-up*) vakcīnu novērotās blakusparādības uzskaitītas tālāk (vairāk informācijas par modeļa vakcīnām skatīt 5.1 apakšpunktā).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: limfadenopātija

Psihiskie traucējumi

Retāk: bezmiegs

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Retāk: reibonis, parestēzija

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: vertigo

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, caureja

Retāk: sāpes vēderā, vemšana, dispepsija, diskomforta sajūta vēderā

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: svīšana

Retāk: nieze, izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: locītavu sāpes, muskuļu sāpes

Retāk: muguras sāpes, skeleta muskuļu stīvums, kakla sāpes, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātē

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: sāpes injekcijas vietā, nespēks

Bieži: apsārtums injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā, drudzis, trīce

Retāk: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, ziluma veidošanās, sacietējums, nieze, karstums), astēnija, sāpes krūtīs, savārgums

Nav pieejami dati par Pumarix lietošanu, kas iegūti, veicot pēcreģistrācijas novērošanu.

Pēc reģistrācijas, lietojot vakcīnas ar AS03, kuras saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/California/7/2009 (H1N1), ir ziņots par šādām blakusparādībām:

Imūnās sistēmas traucējumi

Anafilakse, alerģiskās reakcijas

Nervu sistēmas traucējumi

Febrili krampji

Ādas un zemādas audu bojājumi

Angioneirotiskā tūska, ģeneralizētas ādas reakcijas, nātrene

Turklāt trivalentu starppandēmiju vakcīnu pēcreģistrācijas novērošanā ir saņemti ziņojumi par šādām blakusparādībām.

Reti

Neiralģija, pārejoša trombocitopēnija.

Ļoti reti

Vaskulīts ar pārejošiem nieru darbības traucējumiem.

Neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts, neirīts un Gijēna-Barē sindroms.

Pediatriskā populācija

Klīniskā pētījumā (D-H5N1-009) tika vērtēta reaktogenitāte 3 – 5 un 6 – 9 gadus veciem bērniem, kuri saņēma citas pandēmiskās gripas vakcīnas (H5N1 A/Vietnam/1194/2004, ražota Drēzdenē, Vācijā) vai nu divas pieaugušo (t. i., 0,5 ml) devas, vai divas pieaugušo pusdevas (t. i., 0,25 ml) (ar 21 dienu starplaiku).

Bērnu grupās, kas saņēma divas pieaugušo (0,5 ml) devas, novēroto vietējo un vispārējo blakusparādību biežums atbilstoši ievadītajām devām bija lielāks nekā novērots grupās, kurās iekļautie bērni saņēma pusi no pieaugušo devas (t. i., 0,25 ml) divas reizes, izņemot apsārtumu 6 – 9 gadus vecu bērnu grupā. Otrās pieaugušo pusdevas vai pieaugušo devas ievadīšana nepastiprināja reaktogenitāti, izņemot vispārējo simptomu biežumu, kas pēc otrās devas bija lielāks, sevišķi drudža sastopamības biežums bērniem līdz 6 gadu vecumam. Blakusparādību biežums atbilstoši ievadītajām devām bija šāds:

Blakusparādības	3 – 5 gadi		6 – 9 gadi	
	Puse devas	Pilna deva	Puse devas	Pilna deva
Sacietējums	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Sāpes	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Apsārtums	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Pietūkums	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Drudzis (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Drudzis (>39°C)				
- biežums attiecībā uz ievadītajām devām	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- biežums attiecībā uz pētāmajām personām	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Miegainība	7,9%	13,4%	NP	NP
Aizkaitināmība	7,9%	18,6%	NP	NP
Ēstgribas zudums	6,9%	16,5%	NP	NP
Drebuļi	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NP=nav pieejams

Citos klīniskos pētījumos, kuru laikā bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem saņēma citu pandēmiskās gripas vakcīnu (H5N1 A/Indonesia/05/2005, ražota Drēzdenē, Vācijā), bērniem līdz 6 gadu vecumam pēc otrās devas tika novērots lielāks dažu blakusparādību (tai skaitā sāpju injekcijas vietā, apsārtuma un drudža) sastopamības biežums.

Šajā medikamentā kā konservants izmantots tiomersāls (organisks dzīvsudraba savienojums), tādēļ iespējamās sensibilizējošas reakcijas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: gripas vakcīnas, ATĶ kods J07BB02.

Farmakodinamiskā iedarbība

Šajā sadaļā aprakstīta ar modeļa vakcīnām iegūtā klīniskā pieredze pēc divu devu ievadīšanas. Simulācijas (*mock-up*) vakcīnas satur gripas antigēnus, kas atšķiras no pašreiz cirkulējošajās gripas vīrusos esošajiem. Šos antigēnus var uzskatīt par „novatoriem” antigēniem, kas imitē situāciju, kad vakcinācijas mērķa populācija iepriekš nav ar tiem sastapusies. Ar modeļa vakcīnām iegūtie dati apstiprinās vakcinācijas stratēģiju, kas varētu tikt izmantota pandēmijas vakcīnai. Ar modeļa vakcīnām iegūtie dati par klīnisko imūnogenitāti, drošumu un reaktogenitāti ir atbilstoši pandēmijas vakcīnām.

Imūnreakcija pret A/Indonesia/5/2005 (H5N1)

Pieaugušie

Klīniskajos pētījumos tika vērtēta vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Indonesia/5/2005, imūnogenitāte indivīdiem vecumā no 18 gadiem, ievadot vakcīnu pēc 0, 21

dienas shēmas.

Konsekvences pētījumā (Q-Pan-H5N1-002) antihemaglutinīna (anti-HA) antivielu atbildes reakcija divdesmit vienu dienu un sešus mēnešus pēc otrās devas bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Indonesia/5/2005			
	18 – 60 gadi		>60 gadi	
	42. diena N=1488	180. diena N=353	42. diena N=479	180. diena N=104
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Serokonversijas līmenis ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Serokonversijas koeficients ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis (t.i., indivīdu daļa ar HI titru $\geq 1:40$);

² serokonversijas līmenis (t. i., indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi);

³ serokonversijas koeficients (t. i., vidējā ģeometriskā GMT attiecība pirms un pēc vakcinācijas).

Divdesmit vienu dienu pēc otrās devas ievadīšanas 94,4% pētāmo personu vecumā no 18 līdz 60 gadiem un 80,4% pētāmo personu vecumā pēc 60 gadiem tika sasniegta četrkārtīga neitralizējošo antivielu līmeņa paaugstināšanās serumā pret A/Indonesia/5/2005. 42. dienā titrs vismaz 1:80 bija 100% personu vecumā no 18 līdz 60 gadiem un 96,4% personu pēc 60 gadu vecuma.

Citā klīniskā pētījumā (Q-Pan-H5N1-001) antihemaglutinīna (anti-HA) antivielu atbildes reakcijas 18-64 gadus vecām pētāmajām personām bija šādas:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Indonesia/5/2005		
	21. diena N=145	42. diena N=145	180. diena N=141
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversijas līmenis ²	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversijas koeficients ³	4,5	92,9	5,6

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis (t.i., indivīdu daļa ar HI titru $\geq 1:40$);

² serokonversijas līmenis (t. i., indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi);

³ serokonversijas koeficients (t. i., vidējā ģeometriskā GMT attiecība pirms un pēc vakcinācijas).

Četrkārtšu neitralizējošo antivielu līmeņa paaugstināšanos serumā pret A/Indonesia/5/2005 sasniedza 76,6% pētāmo personu 21. dienā, 97,9% - 42. dienā un 91,5% - 180. dienā; titrs vismaz 1:80 42. un 180.dienā bija 100% personu.

Vakcīnas ar adjuvantu AS03, kura satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), un kura ražota, izmantojot atšķirīgu procesu, lietošana

Pediatriskā populācija

Klīniskajā pētījumā (D-Pan-H5N1-009, -023) bērni vecumā no 3 līdz 5 un no 6 līdz 9 gadiem saņēma 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), saturošu vakcīnu ar adjuvantu AS03 0. un 21. dienā, lietojot vai nu divas pilnas (0,5 ml) vai pusdevas (0,25 ml). 42 dienas un sešus mēnešus pēc otrās devas lietošanas HA antivielu atbildes reakcija bija šāda:

Anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004							
	3 - 5 gadi				6 - 9 gadi			
	42. diena		180. diena		42. diena		180. diena	
	Puse devas N=49	Pilna deva N=44	Puse devas N=50	Pilna deva N=29	Puse devas N=43	Pilna deva N=43	Puse devas N=44	Pilna deva N=41
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Serokonversijas līmenis ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Serokonversijas koeficients ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinīna inhibīcijas (HI) titru $\geq 1:40$;

²serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi;

³serokonversijas koeficients: vidējā ģeometriskā GMT attiecība pirms un pēc vakcinācijas.

Hemaglutinīna inhibīcijas (HI) titra vērtības $\geq 1:40$ klīniskais nozīmīgums bērniem nav zināms.

42. dienā neitralizējošo antivielu atbildes reakcijas bija šādas:

Seruma neitralizējošās antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004			
	21 dienu pēc 2. devas			
	3 - 5 gadi		6 - 9 gadi	
	Puse devas N=47	Pilna deva N=42	Puse devas N=42	Pilna deva N=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Serokonversijas līmenis ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹Geometric Mean Titre

²4-kārt palielināts seruma neitralizējošo antivielu titrs

³personu skaits (%), kas sasniedza seruma neitralizējošo antivielu titru vismaz 1:80

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Pumarix vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar gripas infekciju, ko izraisījis vakcīnā iekļautais gripas vīrusa celms vai vakcīnā iekļautajam radniecīgs vīrusa celms (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Krustotā imūnā atbildreakcija, ko izraisījusi vakcīna ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Indonesija/5/2005 (H5N1)

Konsekvences pētījumā (Q-Pan-H5N1-002) četrkārtu neitralizējošo antivielu līmeņa paaugstināšanos serumā pret A/Vietnam/1194/2004 42. dienā sasniedza 65,5% 18 – 60 gadus vecu pētāmo personu un 24,1% par 60 gadiem vecāku pētāmo personu. Titra vērtība 1:80 bija sasniegta 84,2% 18 – 60 gadus veco personu un 92,6% personu vecumā pēc 60 gadiem.

Citā klīniskā pētījumā (Q-Pan-H5N1-001) anti-HA atbildes reakcijas pret A/Vietnam/1194/2004 pēc vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Indonesija/5/2005, ievadīšanas bija šādas:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004		
	21. diena N=145	42. diena N=145	180. diena N=141
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Serokonversijas līmenis ²	13,1%	62,1%	9,2%
Serokonversijas koeficients ³	1,9	7,6	1,7

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis (t.i., indivīdu daļa ar HI titru $\geq 1:40$);

² serokonversijas līmenis (t. i., indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi);

³ serokonversijas koeficients (t. i., vidējā ģeometriskā GMT attiecība pirms un pēc vakcinācijas).

Četrkārtšu neitralizējošo antivielu līmeņa paaugstināšanos serumā pret A/Vietnam/1194/2004 sasniedza 44,7% pētāmo personu 21. dienā, 53,2% - 42. dienā un 38,3% - 180. dienā. 21. un 42. dienā titra vērtība 1:80 bija sasniegta 95,7% personu, bet 180. dienā — 85,1% personu.

Vienas vakcīnas devas ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Indonesija/05/2005, un kura bija ražota, izmantojot atšķirīgu procesu, lietošana pēc vienas vai divām devām vakcīnas ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, un kura bija ražota, izmantojot atšķirīgu procesu

Klīniskajā pētījumā (D-Pan-H5N1-012) 18 – 60 gadus vecas personas saņēma vakcīnas ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 vai Indonesija/5/2005, devu sešus mēnešus pēc tam, kad attiecīgi 0. vai 0. un 21. dienā bija saņēmuši vienu vai divas devas vakcīnas ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004. Anti-HA atbildes reakcija bija šāda:

Anti-HA antivielas	Pret A/Vietnam 21 dienu pēc revakcinācijas, izmantojot A/Vietnam N=46		Pret A/Indonesija 21 dienu pēc revakcinācijas, izmantojot A/Indonesija N=49	
	Pēc vienas primārās vakcinācijas devas	Pēc divām primārās vakcinācijas devām	Pēc vienas primārās vakcinācijas devas	Pēc divām primārās vakcinācijas devām
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Revakcinācijas serokonversijas līmenis ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Revakcinācijas koeficients ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinīna inhibīcijas (HI) titru $\geq 1:40$;

² revakcinācijas serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vai nu pirms revakcinācijas bija seronegatīvi un kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī kuri pirms revakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi;

³ revakcinācijas koeficients: vidējā ģeometriskā GMT attiecība pirms un pēc revakcinācijas.

Neatkarīgi no tā, vai 6 mēnešus iepriekš primārā vakcinācija bija veikta, izmantojot vienu vai divas devas, seroloģiskās aizsardzības līmenis pret A/Indonesija pēc vienas devas vakcīnas ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, bija $>80\%$, un seroloģiskās aizsardzības līmenis pret A/Vietnam pēc vienas devas vakcīnas ar adjuvantu AS03, kura saturēja

3,75 µg HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005, bija >90% . Visām personām pret katru no šiem diviem celmiem tika sasniegta neitralizējoša antivielu titra vērtība vismaz 1:80 neatkarīgi no vakcīnā ietvertā HA tipa un iepriekš saņemto devu skaita.

Citā klīniskajā pētījumā 39 personas, kuru vecums bija 18–60 gadi, saņēma vakcīnas devu ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Indonesia/5/2005, četrpadsmit mēnešus pēc tam, kad 0. un 21. dienā bija saņēmuši divas devas vakcīnas ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004. Seroloģiskās aizsardzības līmenis pret A/Indonesia 21 dienu pēc revakcinācijas bija 92%, bet 180. dienā — 69,2%.

Viena vakcīnas deva ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Turkey/Turkey/1/2005, lietota pēc divām devām vakcīnas ar adjuvantu, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no Indonesia/5/2005

Klīniskajā pētījumā (Q-Pan-H5N1-010) 15 mēnešus pēc primārās vakcinācijas tika veikta revakcinācija, izmantojot vakcīnu ar adjuvantu AS03, kura saturēja 3,75 µg HA, iegūta no A/Turkey/Turkey/1/2005. Desmit dienas pēc revakcinācijas seroloģiskās aizsardzības līmenis pret A/Turkey/Turkey/1/2005 un A/Indonesia/5/2005 bija 99,2%, un četrdesmit divas dienas pēc revakcinācijas seroloģiskās aizsardzības līmenis pret abiem celmiem bija 98,4%.

Informācija no neklīniskiem pētījumiem

Spēja ierosināt aizsardzību pret homologiem un heterologiem vakcīnas celmiem tika vērtēta neklīniski ar A/Indonesia/05/05 (H5N1), izmantojot balto sesku modeļus.

- Iedarbība ar homologu pandēmisko H5N1 celmu (A/Indonesia/5/05)

Šajā aizsardzības eksperimentā tika imunizēti baltie seski (pa sešiem seskiem grupā), intramuskulāri ievadot potenciālo vakcīnu, kas satur trīs dažādas H5N1 antigēna devas (7,5, 3,8 un 1,9 µg HA antigēna) ar standarta vai pusi AS03 adjuvanta devas. Kontroles grupās bija iekļauti seski, kas bija imunizēti tikai ar adjuvantu un ar adjuvantu nesaturošu vakcīnu (7,5 mikrogrami HA). Seski, kas bija vakcinēti ar H5N1 gripas vakcīnu bez adjuvanta, nebija pasargāti no bojāejas, un vīrusu kolonizācija plaušās un vīrusu tālākā nodošana no augšējiem elpceļiem tiem bija tāda pati kā seskiem, kas bija vakcinēti tikai ar adjuvantu. Turpretim dažādu H5N1 antigēna devu kombinācija ar AS03 adjuvantu spēja aizsargāt no bojāejas un mazināja vīrusu kolonizāciju plaušās un vīrusu tālāko nodošanu pēc intratraheālas homologa dabiskā H5N1 vīrusa ievadīšanas. Seroloģiskie testi liecināja par tiešu sakarību starp vakcīnu izraisīto HI un neitralizējošo antivielu titriem aizsargātajiem dzīvniekiem, salīdzinot ar antigēna un adjuvanta kontrolgrupu.

- Iedarbība ar heterologu pandēmisko H5N1 celmu (A/Hong Kong/156/97)

Šajā aizsardzības eksperimentā tika imunizēti baltie seski (pa sešiem seskiem grupā), intramuskulāri ievadot potenciālo vakcīnu, kas satur četras dažādas H5N1 antigēna devas (3,75, 1,5, 0,6 un 0,24 µg HA antigēna) ar pusi AS03 adjuvanta devas. Turklāt viena sešu sesku grupa tika vakcinēta ar potenciālo vakcīnu, kas satur 3,75 µg H5N1 + pilnu AS03 devu, un vienā kontrolgrupā bija seski, kas bija vakcinēti ar vakcīnu bez adjuvanta (3,75 mikrogrami HA). Šī heterologās iedarbības pētījuma rezultāti liecina par 80,7% - 100% aizsardzību visiem potenciālo vakcīnu ar adjuvantu saņemušajiem, salīdzinot ar 43% aizsardzību ar vakcīnu bez adjuvanta, kas parāda AS03 adjuvanta pievienošanas priekšrocības.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka zinātnisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbauda jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo zāļu aprakstu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos Pumarix standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu un atkārtotu devu toksicitāti, lokālu panesību, mātišu fertilitāti un toksisku ietekmi uz embriju vai augli, kā arī postnatālu toksicitāti (līdz laktācijas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Flakons ar suspensiju

Tiomersāls

Nātrijs hlorīds (NaCl)

Nātrijs hidroģēnfosfāts (Na_2HPO_4)

Kālijs dihidroģēnfosfāts (KH_2PO_4)

Kālijs hlorīds (KCl)

Ūdens injekcijām

Flakons ar emulsiju

Nātrijs hlorīds (NaCl)

Nātrijs hidroģēnfosfāts (Na_2HPO_4)

Kālijs dihidroģēnfosfāts (KH_2PO_4)

Kālijs hlorīds (KCl)

Ūdens injekcijām

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. punktā.

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Pēc sajaukšanas vakcīna jāizlieto 24 stundu laikā. Ir pierādīts, ka ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas 30°C temperatūrā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc vakcīnas sajaukšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Vienā iepakojumā ir:

- viena paka ar 50 flakoniem (I klases stikls), kuros ir 2,5 ml suspensijas, ar aizbāzni (butila gumija);
- divas pakas ar 25 flakoniem (I klases stikls), kuros ir 2,5 ml emulsijas, ar aizbāzni (butila

gumija).

Tilpums, ko iegūst, 1 flakonu suspensijas (2,5 ml) sajaucot ar 1 flakonu emulsijas (2,5 ml), atbilst 10 vakcīnas devām (5 ml).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pumarix sastāv no diviem iepakojumiem:

suspensija: daudzdevu flakons, kurā ir antigēns,

emulsija: daudzdevu flakons, kurā ir adjuvants.

Pirms vakcīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jāsajauc.

Instrukcijas vakcīnas sajaukšanai un ievadīšanai

1. Pirms abu komponentu sajaukšanas emulsija (adjuvants) un suspensija (antigēns) jāsasilda līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes). Suspensijas flakonā var būt redzamas bālganas nogulsnes, kas ir normāla suspensijas fizikālā izskata sastāvdaļa. Emulsija ir bālgana.
2. Katrs flakons jāsakrata un vizuāli jāpārbauda, vai nav redzami svešķermeņi (izņemot iepriekš aprakstītās baltās nogulsnes) un/vai neatbilstošas fizikālās īpašības. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
3. Vakcīnu sajauc, ar 5 ml šļirces palīdzību paņemot visu saturu no flakona ar adjuvantu un ievadot to flakonā, kurā ir antigēns. Šļircei ieteicams uzlikt adatu 23-G. Ja šāda izmēra adata tomēr nav pieejama, var lietot adatu 21-G. Flakons ar adjuvantu jātur apgriezts otrādi, lai labāk ievilkto visu tā saturu.
4. Pēc adjuvanta pievienošanas antigēnam iegūtais maisījums kārtīgi jāsakrata. Sajauktā vakcīna ir bālgana emulsija. Ja konstatējamās kādas citas novirzes, vakcīna jāiznīcina.
5. Pēc sajaukšanas iegūtais Pumarix tilpums ir vismaz 5 ml. Vakcīna jāievada saskaņā ar ieteiktajām devām (skatīt 4.2 apakšpunktu).
6. Pirms katras lietošanas reizes flakons jāsakrata un jāapskata, vai tajā nav svešu daļiņu un vai nav mainījušās fizikālās īpašības. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
7. Katru 0,5 ml vakcīnas devu paņem ar injekcijai domāto 1 ml šļirci un ievada intramuskulāri. Šļircei ieteicams uzlikt tādu adatu, kuras izmērs nav lielāks par 23-G.
8. Pēc sajaukšanas vakcīna jāievada 24 stundās. Samaisīto vakcīnu var glabāt vai nu ledusskapī (2°C – 8°C), vai istabas temperatūrā (25°C - 30°C). Ja samaisītā vakcīna tiek glabāta ledusskapī, pirms katras ievilkšanas šļircē tā jāsasilda līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/10/664/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 4. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

Pumarix drīkst izplatīt tikai tad, ja ir oficiāls PVO/ES paziņojums par gripas pandēmiju, un ar nosacījumu, ka Pumarix reģistrācijas apliecības īpašnieks pienācīgi rēķinās ar oficiāli paziņotajiem pandēmijas celmiem.

- ***Oficiāla sērijas izlaide***

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic pētījumi un papildu farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā un ir prasīti kā specifiskas saistības.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajam RVP un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

PADZ

Laikā, kad nav pandēmijas, jā saglabā PADZ parastais iesniegšanas biežums un formāts, ar pārskatu par blakusparādībām, kam tiek pievērsta īpaša uzmanība un iespējamām blakusparādībām saistībā ar adjuvantiem. Tajā jāiekļauj dati par notiekošajiem pētījumiem vai pašreizējo lietošanu, ja tie ir piemērojami, par 'projekta' celmiem un jebkādi būtiski drošības dati attiecībā uz adjuvanta sistēmu.

Pandēmijas laikā (PVO globālā gripas gatavības plāna 6.fāze), tiks sniegts divnedēļu "vienkāršotais PADZ", papildināts ar vakcīnas izplatīšanas kopsavilkumu, atbilstoši cRMP vadlīnijām (*Doc. Ref. EMEA/32706/2007 for pandemic*):

Pandēmijas laikā periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu iesniegšanas biežums, kas ir aprakstīts Regulas No 726/2004 (EK) 24. pantā, nebūs atbilstošs pandēmiskās vakcīnas drošības uzraudzībai, kurai ir gaidāms liels skaits vakcīnas iedarbības gadījumu īsā laika periodā. Šāda situācija prasa drošības informācijas ātru paziņošanu, kam var būt vislielākā ietekme uz riska-lietderības līdzsvaru pandēmijas gadījumā. Uzkrātās drošības informācijas nekavējoša analīze, ņemot vērā vakcīnas iedarbības gadījumu skaitu, būs būtiski svarīga attiecībā uz regulatoru lēmumiem un vakcinējamo iedzīvotāju aizsargāšanu. Turklāt pandēmijas laikā resursi, kas nepieciešami periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu padziļinātai izvērtēšanai, formātā, kas Eiropas Savienībā definēts *Rules Governing Medicinal Product* 9a sējumā, var būt nepietiekami, lai ātri identificētu jaunas drošības problēmas. Tādēļ, līdzko tiek izziņota pandēmija (PVO globālā gripas gatavības plāna 6.fāze) un tiek lietota pandēmijas vakcīna, reģistrācijas apliecības īpašnieks regulāri iesniedz periodiski atjaunojamus drošības ziņojumus sekojošā formātā un ar sekojošu periodiskumu:

Iesniegšanas biežums

- Laika skaitīšana tiks uzsākta pirmajā pirmdienā pēc vakcīnas pirmās sērijas piegādes.
- Pirmais datu apkopošanas brīdis ir pēc 14 dienām.
- Ziņojums jāiesniedz ne vēlāk kā 22. dienā (t.i., nākamajā pirmdienā).
- Pandēmijas pirmajos 3 mēnešos ziņojumi jāiesniedz reizi 2 nedēļās.
- Periodiskumu ar 3 mēnešu intervāliem pārskatīs reģistrācijas apliecības īpašnieks un (līdz)ziņotājs.

Kad ir notikusi vienošanās ar CHMP, ka V-PADZ vairs nav nepieciešams, pilns PADZ par periodu kopš pēdējā kārtējā PADZ datu apkopošanas brīža tiks iesniegts ar periodiskumu, par ko vienojas ar ziņotāju.

Formāts

Ziņojumā jāiekļauj sekojošas tabulas ar apkopotiem datiem, izmantojot apstiprinātas standartformas:

1. Letālas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas – katram izvirzītajam terminam (IT), ieskaitot letālo gadījumu īpatsvāru
2. Blakusparādības, kam tiek pievērsta īpaša uzmanība
3. Smagas negaidītas blakusparādības
4. Visas parādības, kas radušās šādās vecuma grupās: 6-23 mēneši, 2-8 gadi, 8-17 gadi, 18-60 gadi, >60 gadi
5. Visas parādības, kas radušās grūtniecēm
6. Visas parādības, par kurām ziņojuši pacienti, kuri tika iekļauti datu bāzē līdz datu apkopošanas brīdim
7. Kopīgs pārskats par visām parādībām, par kurām ziņots šajā periodā, sagrupējot atbilstoši ziņotāja veidam (pacients vai veselības aprūpes speciālists), smaguma pakāpes, prognozējamības un vai tās ir spontānas vai aptaujā iegūtas.

Attēlojot datus, jāņem vērā šādi ieteikumi:

- Smagas sagaidāmas reakcijas reģistrācijas apliecības īpašnieks izvērtēs kā daļu no signālu konstatēšanas procedūras, un tās sastādīs tikai daļu no ziņojuma, ja rodas problemātisks jautājums.
- Visas tabulas pamatosies uz notikumu skaitu (attēlotas IT līmenī, sadalītas pa orgānu sistēmu grupām (OSG)) , nevis pēc gadījumu skaita.
- 1. līdz 4. tabula pamatosies uz gadījumiem, par kuriem ziņojuši tiku veselības aprūpes speciālists.
- 1. – 5.tabulā tiks sniegts gadījumu skaits, kas konstatēti ziņošanas periodā un kumulatīvi.
- Visas tabulas pamatosies uz ģeneriskiem un produktiem specifiskiem datiem. Produktiem specifiskos datus var novērtēt signālu apstrādes laikā.
- Ja iespējams, jānosaka relatīvais ziņošanas procents attiecībā uz katras ziņotās IT signāliem t.i., proporcionālais ziņošanas koeficients (PZK), informācijas komponents (IK) vai *Empirical Bayesian Geometric Mean (EBMG)*); tas nav obligāti, jo visiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem vēl nav šādas iespējas.
- *Line listings* netiek prasīti – ja nepieciešams, tos var sniegt signālu novērtējuma ziņojumos.

Kopā ar periodiski atjaunojamiem drošības ziņojumiem tiks sniegts arī īss kopsavilkums, kurā jāizceļ katra šaubīgā joma, jānorāda signālu apstrādes prioritātes (ja ir vairāki signāli) un jāsniedz signāla novērtējuma pilnā ziņojuma iesniegšanas attiecīgie laiki. Jāsniedz visi signālu novērtējuma ziņojumi, ieskaitot arī tos, kas pēc tam netika identificēti kā signāli.

Tiks pievienots kopsavilkums par vakcīnas izplatīšanu un sniegti dati par izplatītās vakcīnas devu skaitu:

- i) ES dalībvalstīs ziņošanas perioda laikā, norādot sērijas numuru,
- ii) ES dalībvalstīs kumulatīvi un
- iii) pārējā pasaules daļā

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI PABEIGTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Noteikumu Nr. 762/2004 14(8). pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes datums
Pandēmijas laikā pieteicējs veiks vakcīnas drošuma novērošanu grūtniecības laikā, izmantojot speciālu reģistru.	Reģistra protokols tiks iesniegts kā RVP daļa pandēmijas laikā
Pandēmijas laikā pieteicējs veiks prospektīvu grupu pētījumu, kas noteikts farmakovigilances plānā.	Atkarībā no vakcīnas celma un pēc tā ieviešanas, kad notiks pirmā pandēmija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS, KURĀ IR 1 PAKA AR 50 FLAKONIEM, KUROS IR SUSPENSĪJA, UN 2 PAKAS AR 25 FLAKONIEM, KUROS IR EMULSIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pumarix suspensija un emulsija injekciju emulsijas pagatavošanai
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (šķelts, inaktivēts virions ar adjuvantu)
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Pēc sajaukšanas 1 deva (0,5 ml) satur:

Inaktivētu, šķeltu gripas vīrusu, kas satur antigēnu no:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tipa celma, izmantots (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogramus*

Adjuvants AS03, kura sastāvā ir skvalēns, DL- α tokoferols un polisobrāts 80.

* hemaglutinīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tiomersāls
Nātrija hlorīds (NaCl)
Nātrija hidroģēnfosfāts (Na_2HPO_4)
Kālija dihidroģēnfosfāts (KH_2PO_4)
Kālija hlorīds (KCl)
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija un emulsija injekciju emulsijas pagatavošanai

50 flakoni: suspensija (antigēns)

50 flakoni: emulsija (adjuvants)

Tilpums, ko iegūst, 1 flakonu suspensijas (2,5 ml) sajaucot ar 1 flakonu emulsijas (2,5 ml), atbilst
10 vakcīnas **devām** (5 ml)

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai
Pirms lietošanas sakratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Suspensija un emulsija pirms ievadīšanas jāsaļauc

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/10/664/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS AR 50 FLAKONIEM, KUROS IR SUSPENSIJA (ANTIGĒNS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Suspensija Pumarix emulsijas injekcijām pagatavošanai
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (šķelts, inaktivēts virions ar adjuvantu)
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Šķelts, inaktivēts gripas vīruss, kas satur antigēnu*, ekvivalentu:
3,75 mikrogramiem hemaglutinīna devā
* Antigēns: A/Indonesia/5/2005 (H5N1) tipa celms, izmantots (PR8-IBCDC-RG2)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: tiomersāls, nātrija hlorīds, nātrija hidrogēnfosfāts, kālija dihidrogēnfosfāts, kālija hlorīds, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Antigēna suspensija injekcijām
50 flakoni: suspensija
2,5 ml/flakonā.
Pēc sajaukšanas ar adjuvanta emulsiju: **10 devas** pa 0,5 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai
Pirms lietošanas sakratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Suspensija pirms lietošanas noteikti jā sajauc ar adjuvanta emulsiju

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

GSK Biologicals, Rixensart, Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/10/664/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**IEPAKOJUMS AR 25 FLAKONIEM, KUROS IR EMULSIJA (ADJUVANTS)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Emulsija Pumarix injekciju emulsijas pagatavošanai

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Sastāvs: adjuvants AS03, kura sastāvā ir skvalēns (10,69 miligrami), DL- α - tokoferols (11,86 miligrami) un polisorbāts 80 (4,86 miligrami).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāts, kālijs dihidroģēnfosfāts, kālijs hlorīds, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Adjuvanta emulsija injekcijām
25 flakoni: emulsija
2,5 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai
Pirms lietošanas sakratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Emulsija pirms lietošanas noteikti jāsajauc ar antigēna suspensiju

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

GSK Biologicals, Rixensart, Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/10/664/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS AR SUSPENSIJU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Antigēna suspensija Pumarix
Pandemic influenza vaccine
A/Indonesia/5/2005 (H5N1) tipa celms, izmantots (PR8-IBCDC-RG2)
i.m.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms ievadīšanas jā sajauc ar adjuvanta emulsiju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Pēc sajaukšanas: jāizlieto 24 stundu laikā un jāuzglabā temperatūrā līdz 30°C.
Sajaukšanas datums un laiks:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENTĪBU DAUDZUMS

2,5 ml
Pēc sajaukšanas ar adjuvanta emulsiju: 10 devas pa 0,5 ml

6. CITA

Uzglabāt 2°C – 8°C, nesasaldēt, sargāt no gaismas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS AR EMULSIJU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Adjuvanta emulsija Pumarix
i.m.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms ievadīšanas jā sajauc ar antigēna suspensiju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2,5 ml

6. CITA

Uzglabāt 2°C – 8°C, nesasaldēt, sargāt no gaismas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Pumarix suspensija un emulsija injekciju emulsijas pagatavošanai
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (šķelts, inaktivēts virions, ar adjuvantu)
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

Pirms vakcīnas lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medicīnas māsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pumarix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jāzina pirms Pumarix lietošanas
3. Kā lietot Pumarix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pumarix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pumarix un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Pumarix un kādam nolūkam to lieto

Pumarix ir pieaugušajiem no 18 gadu vecuma domāta vakcīna pandēmiskas gripas profilaksei.

Pandēmiska gripa ir gripas paveids, kas rodas ar starplaiku, kurš var mainīties no mazāk par 10 gadiem līdz vairākām desmitgadēm. Tā strauji izplatās visā pasaulē. Pandēmiskas gripas simptomi ir līdzīgi kā „parastai” gripai, bet tie var būt smagāki.

Kā Pumarix darbojas

Cilvēkam ievadot vakcīnu, organisma dabiskā aizsargsistēma (imūnsistēma) veido pati savu aizsardzību (antivielas) pret slimību. Neviena no vakcīnas sastāvdaļām neizraisa gripu.

Tāpat kā visas pārējās vakcīnas, Pumarix var pilnībā nepasargāt visus vakcinētos.

2. Kas jāzina pirms Pumarix lietošanas

Pumarix nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir iepriekš bijušas pēkšņas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas pret jebkuru (6. sadaļā minēto) šīs vakcīnas sastāvdaļu vai kādu no vielām, kuru atliekas varētu būt ļoti mazā daudzumā, piemēram, olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu vai nātrija dezoksiholātu.
 - Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles tūska.
 - Taču pandēmijas apstākļos Jums tomēr drīkst ievadīt vakcīnu. To var darīt, ja ir nekavējoties pieejama medicīniska palīdzība alerģiskas reakcijas gadījumā.

Nelietojiet Pumarix, ja kaut kas no iepriekš norādītā attiecas uz Jums.

Ja neesat pārliecināts, pirms šīs vakcīnas ievadīšanas aprunājieties ar savu ārstu vai medicīnas māsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aprunājieties ar savu ārstu vai medicīnas māsu pirms Pumarix ievadīšanas:

- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija, kas nav uzskatāma par pēkšņu dzīvībai bīstamu alerģisku reakciju, pret kādu šīs vakcīnas (6. sadaļā uzskaitīto) sastāvdaļu vai pret tiomersālu, pret olu vai cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu vai nātrija deoksiholātu;
- ja Jums ir smaga infekcija ar augstu temperatūru (virs 38°C). Ja Jums ir šāda infekcija, vakcinācija parasti tiks atlikta, līdz jutīsities labāk. Nelielai infekcijai, piemēram, saaukstēšanās gadījumā, nevajadzētu būt problēmai, taču to, vai varat vakcinēties ar Pumarix, noteiks ārsts;
- ja Jums ir traucēta imūnsistēmas darbība, jo tādā gadījumā Jums var būt pavājināta atbildes reakcija pret vakcīnu;
- ja Jums tiek veikta asins analīze noteiktu vīrusu infekciju noteikšanai. Dažās pirmajās nedēļās pēc vakcinācijas ar Pumarix šo testu rezultāti var būt nepareizi. Pasakiet ārstam, kurš liek veikt šīs analīzes, ka nesen esat vakcinēts ar Pumarix;
- ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas zilumi.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), aprunājieties ar savu ārstu vai medicīnas māsu pirms Pumarix saņemšanas. Tas jādara tāpēc, ka vakcinācija varētu būt nevēlama vai tā būtu jāatliek.

Pēc vai pat pirms jebkura adata dūriena var uzņākt ģibonis. Tāpēc, ja Jums bija ģibonis saistībā ar iepriekšējo injekciju, izstāstiet to ārstam vai medicīnas mātai.

Bērni

Ja vakcinācija tiek veikta Jūsu bērnam, Jums jāzina, ka pēc otrās devas ievadīšanas blakusparādības, sevišķi ķermeņa temperatūra virs 38°C, var būt izteiktas spēcīgāk. Tādēļ pēc katras devas ieteicama ķermeņa temperatūras uzraudzība un pasākumi temperatūras pazemināšanai (piemēram, paracetamola vai citu temperatūru pazeminošu zāļu lietošana).

Citas zāles un Pumarix

Pastāstiet ārstam vai medicīnas mātai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, kā arī par to, vai pēdējā laikā esat saņēmis kādu citu vakcīnu.

Noteikti izstāstiet ārstam vai medicīnas mātai, ja Jums tiek veikta kāda ārstēšana (piemēram, ar kortikosteroīdiem vai ķīmijterapiju pret vēzi), kas ietekmē imūnsistēmu. Pumarix tomēr var ievadīt, taču Jūsu atbildes reakcija pret vakcīnu var būt vāja.

Pumarix nav paredzēta ievadīšanai vienlaikus ar kādām citām vakcīnām. Taču, ja tas ir jādara, cita vakcīna tiks injicēta otrā rokā. Ja radīsies kāda blakusparādība, tā var būt smagāka.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šīs vakcīnas lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažas no blakusparādībām, kas minētas 4. sadaļā „Iespējamās blakusparādības”, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus. Pirms mēģināt veikt šādas darbības, būtu vēlams pavērot, kā Pumarix Jūs ietekmē.

Pumarix satur tiomersālu

Pumarix satur tiomersālu kā konservantu, un iespējams, ka Jums var rasties alerģiska reakcija. Ja Jums ir kāda alerģija, pasakiet to ārstam.

Pumarix satur nātriju un kāliju

Pumarix satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija un mazāk par 1 mmol (39 mg) kālija katrā devā —

būtībā tā ir nātriju un kāliju nesaturoša.

3. Kā lietot Pumarix

- Pieaugušie no 18 gadu vecuma: Jūs saņemsiet divas Pumarix devas. Otrā deva jāievada ne ātrāk kā 3 nedēļas pēc pirmās devas.

Ja iepriekš esat saņēmis vienu vai divas līdzīgas H5N1 vakcīnas ar AS03 devas

- Pieaugušie no 18 gadu vecuma: Jūs saņemsiet vienu Pumarix devu.

Lietošana bērniem

Ir pieejama ļoti ierobežota informācija par Pumarix ļoti līdzīgas vakcīnas (tikai citā ražotnē izgatavotas) lietošanu bērniem, kuru vecums bija 3 – 9 gadi un kuri ar trīs nedēļu intervālu saņēma vai nu divas pieaugušo devas, vai divas pieaugušo pusdevas. Informācija par lietošanu bērniem līdz 3 gadu vecumam vai bērniem, kuru vecums ir 10 – 17 gadi, nav pieejama.

Ārsts vai medicīnas māsa injicēs Jums Pumarix.

- Viņi ievadīs Pumarix injekcijas veidā muskulī.
- Parasti injekcija tiks veikta augšdelmā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs vakcīnas lietošanu, jautājiel savam ārstam vai medicīnas māsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Alerģiskas reakcijas, kas Jums var bīstami pazemināt asinsspiedienu. Ja to neārstē, iespējams šoks. Ārsts zina, ka tā var notikt, un viņam ir nekavējoties pieejama ārstēšana neatliekamai palīdzībai.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Sāpes injekcijas vietā
- Galvassāpes
- Nogurums
- Sāpes muskuļos un locītavās

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Apsārtums un pietūkums injekcijas vietā
- Drudzis
- Svīšana
- Drebuļi
- Caureja, slikta dūša

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Reakcijas injekcijas vietā, piemēram, zilums, sacietējums, nieze, karstums
- Palielināti kakla limfmezgli
- Reiboņa sajūta
- Vispārēja slikta pašsajūta
- Neparasts vājums
- Slikta dūša, sāpes vēderā, kuņģa darbības traucējumi

- Nespēja iemigt
- Plaukstu vai pēdu tirpšana vai nejutīgums
- Elpas trūkums
- Sāpes krūtīs
- Nieze, izsitumi
- Sāpes sprandā, stīvi muskuļi, muskuļu spazmas, sāpes kājā vai rokā

Papildus blakusparādības bērniem

Kad bērniem, kuru vecums bija 3 – 9 gadi, ievadīja 0,5 ml līdzīgas vakcīnas, drudzis radās biežāk nekā tad, ja tika ievadīta puse šīs devas (0,25 ml vakcīnas). Turklāt 6 – 9 gadus veciem bērniem drudzis radās biežāk nekā 3 – 5 gadus veciem bērniem. Biežums nepalielinājās pēc otrās devas neatkarīgi no tā, vai bērni saņēma pusi no pieaugušo devas vai pilnu pieaugušo devu, izņemot dažas blakusparādības, ko pēc otrās devas novēroja biežāk, sevišķi paaugstinātu ķermeņa temperatūru bērniem vecumā līdz 6 gadiem.

Citos klīniskos pētījumos, kuru laikā bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem saņēma līdzīgu, A/Indonesia/05/2005 saturošu vakcīnu, bērniem līdz 6 gadu vecumam pēc otrās devas novēroja biežāku dažu blakusparādību (tai skaitā sāpju injekcijas vietā, apsārtuma un drudža) rašanos.

Turpmāk minētās blakusparādības radās, lietojot H1N1 AS03 saturošas vakcīnas. Tās var rasties arī, lietojot Pumarix. Ja rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pasakiet to ārstam vai medicīnas māšai:

- Alerģiskas reakcijas, kas izraisa bīstamu asinsspiediena pazemināšanos, kas, ja netiek ārstēta, var izraisīt šoku. Ārsts zina, ka tā var notikt, un viņam ir nekavējoties pieejama ārstēšana neatliekamai palīdzībai.
- Krampji
- Ģeneralizētas ādas reakcijas, arī nātrene

Blakusparādības, kas radušās dažas dienas vai nedēļas pēc parasto, ikgadējo pretgripas vakcīnu ievadīšanas, norādītas tālāk. Šīs blakusparādības var rasties Pumarix ievadīšanas gadījumā. Ja rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, lūdzu, nekavējoties pasakiet to savam ārstam vai medicīnas māšai.

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Stipras durošas vai pulsējošas sāpes pa vienu vai vairāku nervu gaitu
- Mazs trombocītu daudzums asinīs, kas var izraisīt asiņošanu vai zilumu veidošanos

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- Asinsvadu iekaisums (vaskulīts). Tas var izraisīt ādas izsitumus, locītavu sāpes un nieru darbības traucējumus
- Galvas smadzeņu un nervu bojājumi, piemēram, centrālās nervu sistēmas iekaisums (encefalomielīts), nervu iekaisums (neirīts) vai paralīzes paveids, ko dēvē par Gijēna-Barē sindromu

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Pumarix

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Pirms vakcīnas sajaukšanas:

Nelietot suspensiju un emulsiju pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt.

Pēc vakcīnas sajaukšanas:

Pēc sajaukšanas vakcīna jāizlieto 24 stundu laikā un jāuzglabā temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pumarix satur

- **Aktīvā viela:**

Inaktivēts, šķelts gripas vīruss, kas satur antigēnu*, ekvivalentu:

A/H5N1/Indonesia/05/2005 tipa celma, izmantots (PR8-IBCCDC-RG2) 3,75 mikrogramus**
0,5 ml devā

* pavairots olās

** izteikts mikrogramos hemaglutinīna

Šī vakcīna atbilst PVO ieteikumiem un ES lēmumam par pandēmiju.

- **Adjuvants:**

Vaccīna satur „adjuvantu” AS03. Šis adjuvants satur skvalēnu (10,69 miligramus), DL- α -tokoferolu (11,86 miligramus) un polisorbātu 80 (4,86 miligramus). Adjuvantus lieto, lai uzlabotu organisma atbildes reakciju pret vaccīnu.

- **Citas sastāvdaļas:**

Citas sastāvdaļas ir tiomersāls, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts, kālijs dihidrogēnfosfāts, kālijs hlorīds, ūdens injekcijām.

Pumarix ārējais izskats un iepakojums

Suspensija ir caurspīdīga vai bālgani opalescējoša suspensija, kam iespējamās nelielas nogulsnes. Emulsija ir bālgans homogēns šķidrums.

Pirms vaccīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jā sajauc. Sajauktā vaccīna ir bālgana emulsija.

Vienā Pumarix iepakojumā ir:

- viens iepakojums ar 50 flakoniem pa 2,5 ml suspensijas (antigēns);
- divi iepakojumi ar 25 flakoniem pa 2,5 ml emulsijas (adjuvants).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka zinātnisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbauda visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pumarix sastāv no diviem iepakojumiem:

suspensija: daudzdevu flakons, kurā ir antigēns,
emulsija: daudzdevu flakons, kurā ir adjuvants.

Pirms vakcīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jāsajauc.

Instrukcijas vakcīnas sajaukšanai un ievadīšanai

1. Pirms abu komponentu sajaukšanas emulsija (adjuvants) un suspensija (antigēns) jāsasilda līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes). Suspensijas flakonā var būt redzamas bālganas nogulsnes, kas ir normāla suspensijas fizikālā izskata sastāvdaļa. Emulsija ir bālgana.
2. Katrs flakons jāsakrata un vizuāli jāpārbauda, vai nav redzami svešķermeņi (izņemot iepriekš aprakstītās baltās nogulsnes) un/vai neatbilstošas fizikālās īpašības. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
3. Vakcīnu sajauc, ar 5 ml šļirces palīdzību paņemot visu saturu no flakona ar adjuvantu un ievadot to flakonā, kurā ir antigēns. Šļircei ieteicams uzlikt adatu 23-G. Ja šāda izmēra adata tomēr nav pieejama, var lietot adatu 21-G. Flakons ar adjuvantu jātur apgriezts otrādi, lai labāk ievilkto visu tā saturu.
4. Pēc adjuvanta pievienošanas antigēnam iegūtais maisījums kārtīgi jāsakrata. Sajauktā vakcīna ir

bālgana emulsija. Ja konstatējamas kādas citas novirzes, vakcīna jāiznīcina.

5. Pēc sajaukšanas iegūtais Pumarix tilpums ir vismaz 5 ml. Vakcīna jāievada saskaņā ar ieteiktajām devām (skatīt 3. sadaļu „Kā lietot Pumarix”).
6. Pirms katras lietošanas reizes flakons jāsakrata un jāapskata, vai tajā nav svešu daļiņu un vai nav mainījušās fizikālās īpašības. Ja konstatējamas kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
7. Katru 0,5 ml vakcīnas devu paņem ar injekcijai domāto 1 ml šļirci un ievada intramuskulāri. Šļircei ieteicams uzlikt tādu adatu, kuras izmērs nav lielāks par 23-G.
8. Pēc sajaukšanas vakcīna jāievada 24 stundās. Samaisīto vakcīnu var glabāt vai nu ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), vai istabas temperatūrā ($25^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$). Ja samaisītā vakcīna tiek glabāta ledusskapī, pirms katras ievilkšanas šļircē tā jāsasilda līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes).

Vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN IETEIKTO REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par Pumarix PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

ņemot vērā konstatēto drudža risku bērniem (līdz sešu gadu vecumam), *PRAC* nepiekrīt reģistrācijas apliecības īpašniekam, ka Eiropas Savienības zāļu aprakstā būtu iekļauta atbilstoša informācija par šo drošuma apdraudējumu. Tā kā risks ir konstatēts, 4.4. apakšpunktā jāiekļauj atbilstošs brīdinājums. Jāpārskata arī 4.8. apakšpunkts, lai atspoguļotu datus par atbildes reakciju, kuri iegūti trīs pediatriskos pētījumos D-Pan H5N1-009, -013 un 032. Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par drudzi bērniem, *PRAC* uzskatīja, ka ir nepieciešamas izmaiņas zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par Pumarix, *CHMP* uzskata, ka zāļu, kas satur aktīvo vielu šķeltu, inaktivētu gripas vīrusu, kas satur antigēnu no A/Indonesia/05/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2, ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.