

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celvapan zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw grypie (H1N1)v (cały wirion, namnażany na komórkach Vero, inaktywowany)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Szczepionka przeciw grypie (cały wirion), inaktywowana, zawierająca antygen szczepu*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 mikrograma**
w dawce 0,5 ml

* namnażane na komórkach Vero (ciągła linia komórek pochodząca od ssaków)

** wyrażana w mikrogramach hemaglutyniny

To jest opakowanie wielodawkowe. Liczba dawek w fiolce: patrz punkt 6.5.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Szczepionka jest przezroczystą do opalizującej, przejrzystą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy wywoływanej przez wirus A(H1N1)v 2009 (Patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Celvapan należy stosować zgodnie z Oficjalnymi Zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania uwzględniają dane uzyskane z trwających badań klinicznych u zdrowych pacjentów, którzy otrzymali dwie dawki produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v.

Z badań klinicznych uzyskano ograniczone dane dotyczące immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v u zdrowych dorosłych, osób w starszym wieku i dzieci (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dorośli i osoby w starszym wieku

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym terminie.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie przynajmniej trzech tygodni.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym terminie.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie co najmniej trzech tygodni.

Dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym terminie.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie co najmniej trzech tygodni.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy
Szczepienie nie jest obecnie zalecane w tej grupie wiekowej.

Dalsze informacje, patrz p. 4.8 i 5.1.

Zaleca się, aby otrzymujący pierwszą dawkę przy zastosowaniu produktu Celvapan, zakończyli szczepienie produktem Celvapan (patrz p. 4.4).

Sposób podawania

Immunizację należy wykonywać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe najlepiej w mięsień naramienny lub przednio-boczną część uda, w zależności od masy mięśniowej.

4.3 Przeciwwskazania

Wcześniejsze występowanie reakcji anafilaktycznej (tzn. zagrażającej życiu), na którykolwiek ze składników lub śladowe ilości zanieczyszczeń (np. formaldehyd, nukleaza, sacharoza) tej szczepionki.

Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionka może chronić jedynie przed grypą wywoływaną przez szczepy podobne do A/California/07/2009 (H1N1)v.

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom, u których stwierdzono nadwrażliwość (inną niż reakcja anafilaktyczna) na substancję(e) czynną(e), którąkolwiek z substancji pomocniczych lub śladowych zanieczyszczeń, np. formaldehyd, nukleaza, sacharoza.

Po podaniu szczepionki CELVAPAN zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Reakcje takie występowały zarówno u pacjentów z wieloma alergiami w wywiadzie oraz u pacjentów bez znanej alergii.

Tak jak w przypadku wszystkich innych szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięcia, należy zapewnić możliwość udzielenia natychmiastowej pomocy lekarskiej i podjęcia odpowiedniego leczenia w rzadkich przypadkach reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Należy przełożyć termin szczepienia u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją.

W żadnym wypadku nie wolno podawać szczepionki Celvapan donaczyniowo.

Brak jest danych dotyczących podawania szczepionki Celvapan drogą podskórną. Z tego powodu personel medyczny musi rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko związane z podaniem szczepionki osobom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, które byłyby przeciwwskazaniami do wstrzykiwań domięśniowych, chyba że przewidywana korzyść przewyższa ryzyko krwawienia.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub u osób z zaburzeniami odporności odpowiedź na szczepienie może być niewystarczająca.

Nie u wszystkich zaszczepionych może zostać wywołana ochronna odpowiedź immunologiczna (patrz punkt 5.1).

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności potwierdzających wymienialność produktu Celvapan z innymi szczepionkami (H1N1)v.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak danych dotyczących podawania szczepionki Celvapan jednocześnie z innymi szczepionkami. Jeśli jednak rozważa się podanie innej szczepionki w tym samym czasie, szczepienie należy wykonać w różne kończyny. Należy pamiętać, że może nastąpić nasilenie reakcji niepożądanych.

Odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmniejszona, jeśli pacjent jest poddawany leczeniu immunosupresyjnemu.

Po szczepieniu przeciw grypie można otrzymać fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych przeprowadzanych metodą ELISA dla przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi braku odporności HIV-1, wirusowi zapalenia wątroby typu C, a zwłaszcza wirusowi HTLV-1. W takich przypadkach, metoda Western Blot jest negatywna. Te przejściowo fałszywe dodatnie wyniki mogą być spowodowane wzrostem miana przeciwciał IgM w odpowiedzi na podanie szczepionki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Celvapan w przypadku ciąży i laktacji zbadano na ograniczonej liczbie kobiet w ciąży.

Dane uzyskane ze szczepienia kobiet w ciąży za pomocą różnych inaktywowanych nieadjuwantnych sezonowych szczepionek nie wskazują na powstawanie wad rozwojowych lub toksyczność dla płodu lub noworodka.

Badania toksycznego wpływu na rozród i rozwój przeprowadzone na zwierzętach z zastosowaniem szczepionek zawierających szczep H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 oraz A/Indonesia/05/2005) nie wskazują na bezpośredni ani pośredni wpływ na płodność samic, ciążę, rozwój embrionalny/płodowy, poród ani na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć zastosowanie produktu Celvapan w okresie ciąży, jeśli jest to niezbędne, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Celvapan można stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

- Badania kliniczne produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v

Dorośli i osoby w starszym wieku

W badaniu klinicznym podano dawkę 7,5 µg produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v osobom dorosłym w wieku od 18 do 59 lat (N = 101) oraz osobom starszym powyżej 60 roku życia (N = 101). Dane o bezpieczeństwie uzyskane po pierwszym i drugim podaniu szczepionki sugerują, że profil bezpieczeństwa jest podobny do zgłaszanego dla szczepionek przeciwko grypie zawierających szczep H5N1.

Działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v w populacji osób dorosłych i osób w starszym wieku, przedstawiono w poniższej tabeli.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych (H1N1)v		
Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin MedDRA	Częstość ¹
ZAKAŻENIA I ZARAŻENIA PASOŻYTNICZE	Zapalenie nosa i gardła	Często
ZABURZENIA PSYCHICZNE	Bezsensowność	Często
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO	Bóle głowy Zawroty głowy	Bardzo często Często
ZABURZENIA OKA	Podrażnienie oka	Często
ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA	Ból gardła i krtani	Często
ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT	Ból brzucha	Często
ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ	Nadmierna potliwość Wysypka Pokrzywka	Często Często Często
ZABURZENIA MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ	Ból stawów Ból mięśni	Często Często
ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA	Zmęczenie Gorączka Dreszcze Złe samopoczucie Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: • Ból w miejscu wstrzyknięcia • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia • Zaczzerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia • Upośledzenie ruchomości w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często Często

Częstość występowania działań niepożądanych oparto na następującej skali: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Dzieci i młodzież od 3 do 17 roku życia

W badaniu klinicznym 51 dzieciom i nastolatkom w wieku od 9 do 17 lat oraz 51 dzieciom w wieku od 3 do 8 lat podano dawkę 7,5 µg produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v. Częstość występowania oraz charakter objawów po pierwszym i drugim szczepieniu były podobne do obserwowanych w grupie osób dorosłych oraz osób w starszym wieku, które otrzymały produkt leczniczy Celvapan.

Dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy

W badaniu klinicznym 69 niemowlętom i małym dzieciom w wieku od 6 do 35 miesięcy podano dawkę 7,5 µg produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v.

¹ odzwierciedla największą częstość obserwowaną w populacji zdrowych osób dorosłych lub zdrowych osób w starszym wieku.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych produktu leczniczego CELVAPAN (H1N1)v u dzieci zamieszczono w poniższej tabeli.

Działania niepożądane w badaniach klinicznych H1N1v				
Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin MedDRA	Częstość		
		9–17 lat	3–8 lat	6–35 miesięcy
ZABURZENIA METABOLIZMU I ODŻYWIANIA	Zmniejszony apetyt	-	-	Często
ZABURZENIA PSYCHICZNE	Zaburzenia snu Niepokój	- -	-	Bardzo często Często
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO	Ból głowy Płacz Senność	Często - -	Często - -	Często Często Często
ZABURZENIA UCHA I BŁĘDNIKA	Zawroty głowy	Często	-	-
ZABURZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO, KLATKI PIERSIOWEJ I ŚRÓDPIERSIA	Kaszel	-	-	Często
ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT	Ból brzucha Nudności Wymioty Biegunka	Często Często Często -	- Często Często	Często Często Często Często
ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ	Nadmierna potliwość Wysypka	- -	- -	Często Często
ZABURZENIA MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ	Ból mięśni Ból w kończynie	Często Często	- -	- -
ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA	Zmęczenie Gorączka Dreszcze Rozdrażnienie Złe samopoczucie Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: • Ból w miejscu wstrzyknięcia • Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia • Zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia • Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	- - Często - - - Bardzo często Często Często Często	Często Często Często - - - Często Często Często Często	- Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często Często

Częstość występowania działań niepożądanych oparto na następującej skali: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

- Badania kliniczne produktu leczniczego Celvapan w wersji zawierającej szczep H5N1

Przeprowadzono badania kliniczne produktu leczniczego Celvapan w wersji zawierającej szczep H5N1 (patrz punkt 5.1) u około 3700 pacjentów (w wieku pomiędzy 18. a 60. rokiem życia i starszych), a także w grupach podwyższonego ryzyka, obejmujących po około 300 pacjentów o obniżonej odporności i z chorobami przewlekłymi.

Większość z działań niepożądanych była łagodna w przebiegu, krótkotrwała i jakościowo podobna do reakcji wywoływanych przez szczepionki przeciw grypie. Zanotowano mniej działań niepożądanych po drugiej dawce szczepionki w porównaniu z dawką pierwszą. Profil bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 60 lat, pacjentów z upośledzoną odpornością oraz chorobami przewlekłymi był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u zdrowych pacjentów.

- Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Pandemiczne badanie obserwacyjne produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v

Zdarzenia niepożądane stwierdzone w badaniu obserwacyjnym bezpieczeństwa obejmującym 3216 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 60 lat i starszych były zgodne z rodzajem zdarzeń zaobserwowanych w badaniach klinicznych obejmujących osoby dorosłe i dzieci. Następujące działania niepożądane zgłaszano z kategorią częstości wyższą niż w przypadku innych badań klinicznych:

Osoby dorosłe w wieku 18 lat i starsze:

Bardzo częste: Ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, ból mięśni

Niezbyt częste: Choroby grypopodobne

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat:

Bardzo częste: Zmęczenie, ból głowy

Niezbyt częste: Kaszel

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat:

Bardzo częste: Zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, senność, rozdrażnienie, utrata apetytu, płacz

Celvapan (H1N1)v

Po wprowadzeniu do obrotu szczepionek przeciwko grypie u dorosłych i dzieci przyjmujących Celvapan (H1N1)v zgłaszano następujące reakcje niepożądane:

Częstość występowania tych reakcji niepożądanych nie jest znana.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja anafilaktyczna*, reakcja nadwrażliwości

Zaburzenia układu nerwowego

Drgawki gorączkowe

Niedoczulica

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obrzęk naczynioruchowy

*Reakcje takie objawiały się jako niewydolność oddechowa, niedociśnienie, tachykardia, przyspieszony oddech, sinica, gorączka, zaczerwienie, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból kończyny (w większości przypadków zgłaszany jako ból ramienia w miejscu wstrzyknięcia)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Objawy grypopodobne

Triwalentne szczepionki przeciw grypie sezonowej

Podczas monitorowania po wprowadzeniu do obrotu triwalentnych szczepionek przeciw grypie sezonowej wytwarzanych przy użyciu zarodków kurzych, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Niezbyt często:

Uogólnione reakcje skórne.

Rzadko:

Nerwobóle, parestezje, przejściowa trombocytopenia.

Bardzo rzadko:

Zapalenie naczyń przejściowo obejmujące nerki.
Zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia, zapalenie nerwu i zespół Guillain-Barré.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciw grypie, kod ATC: J07BB01

Badania kliniczne produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v obecnie dostarczają:

- Danych dotyczących immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu dwóch dawek produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v zdrowym osobom dorosłym w wieku 18 lat i starszym.
- Danych dotyczących immunogenności uzyskanych trzy tygodnie po podaniu dwóch dawek produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v zdrowym dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat.

Badania kliniczne, w których wariant produktu leczniczego Celvapan zawierający HA uzyskaną ze szczepu A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) podawano w dniu 0 i dniu 21 dostarczają:

- Danych dotyczących bezpieczeństwa oraz immunogenności u zdrowych osób dorosłych, w tym u osób w starszym wieku

- Danych dotyczących bezpieczeństwa oraz immunogenności w grupach szczególnego ryzyka (u osób z obniżoną odpornością i przewlekle chorych)

Odpowiedź immunologiczna wobec szczepu A/California/07/2009(H1N1)v

Immunogenność szczepionki zawierającej 7,5 µg HA bez adjuwantu pochodzącej ze szczepu A/California/07/2009 (H1N1)v została oceniona w badaniach klinicznych u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych (N = 200), u dzieci oraz młodzieży w wieku od 3 do 17 lat (N = 102) oraz u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy (N = 68) podawanej według schematu w dniach 0 i 21.

Dorośli w wieku 18 lat i starsi

Wskaźnik seroprotekcji po szczepieniu, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji dla przeciwciał przeciwko hemaglutyninie, oznaczone metodą SRH (Single Radial Hemolysis) u osób dorosłych w wieku od 18 do 59 lat i u osób starszych w wieku 60 lat i powyżej były następujące:

Metoda SRH	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
18 do 59 lat	N = 99		N = 33	
Wskaźnik seroprotekcji*	75,8% (66,1; 83,8)	80,8% (71,7; 88,0)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Wskaźnik serokonwersji**	64,6% (54,4; 74,0)	70,7% (60,7; 79,4)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Współczynnik serokonwersji***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
≥ 60 lat	N = 101		N = 22	
Wskaźnik seroprotekcji*	76,2% (66,7; 84,1)	82,2% (73,3; 89,1)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Wskaźnik serokonwersji**	28,7% (10,1; 38,6)	35,6% (26,4; 45,8)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Współczynnik serokonwersji***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

* obszar SRH $> 25 \text{ mm}^2$

** albo obszar SRH 25 mm^2 , jeśli wartość początkowa była ujemna lub wzrost o 50% obszaru SRH, jeśli wartość początkowa $> 4 \text{ mm}^2$

*** wzrost średniej geometrycznej

Wskaźnik pacjentów po szczepieniu z mianem przeciwciał neutralizujących ≥ 40 , wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji, oznaczone metodą mikroneutralizacji (MN) u dorosłych w wieku od 18 do 59 lat i u osób starszych w wieku 60 lat i powyżej były następujące:

Metoda MN	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania ($< 1:10$)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
18 do 59 lat	N = 100		N = 39	
Wskaźnik seroneutralizacji*	87,0% (78,8; 92,9)	98,0% (92,9; 99,8)	74,4% (57,9; 87,0)	97,4% (86,2; 99,9)
Wskaźnik serokonwersji**	80,0% (70,8; 87,3)	86,9% (78,6; 92,8)	84,6% (69,5; 94,1)	97,4% (86,2; 99,9)
Współczynnik serokonwersji***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
≥ 60 lat	N = 101		N = 38	
Wskaźnik seroneutralizacji*	70,3% (60,4; 79,0)	82,2% (73,3; 89,1)	55,9% (37,9; 72,8)	76,3% (59,8; 88,6)

Metoda MN	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania (< 1:10)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
Wskaźnik serokonwersji**	55,4% (45,2; 65,3)	71,3% (61,4%; 79,9)	73,5% (55,6; 87,1)	94,7% (82,3; 99,4)
Współczynnik serokonwersji***	5,0 (3,8; 6,6)	7,6 (5,9; 9,9)	7,1 (4,4; 11,3)	15,0 (10,1; 22,2)

* miano MN $\geq$ 1:40

** > 4-krotny wzrost miana MN

*** wzrost średniej geometrycznej

Utrzymywanie się przeciwciał anty-HA 180 dni po pierwszym szczepieniu, określone na podstawie testu hemolizy radialnej (SRH) oraz metodą mikroneutralizacji (MN) u osób dorosłych w wieku od 18 do 59 lat oraz osób starszych powyżej 60 roku życia, przedstawia się następująco:

Utrzymywanie się przeciwciał	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania (< 1:10)	
	Dzień 181		Dzień 181	
	SRH	MN	SRH	MN
od 18 do 59 lat	N = 98	N = 98	N = 33	N = 32
Wskaźnik seroprotekcji/seroneutralizacji*	80,6% (71,4; 87,9)	94,9% (88,5; 98,3)	78,8% (61,1; 91,0)	90,6% (75,0; 98,0)
Wskaźnik serokonwersji**	68,4% (58,2; 77,4)	83,7% (74,8; 90,4)	78,8% (61,1; 91,0)	96,9% (83,8; 99,9)
Współczynnik serokonwersji***	3,6 (2,9; 4,4)	15,0 (11,0; 20,4)	8,0 (5,7; 11,4)	30,0 (17,7; 50,8)
$\geq$ 60 lat	N = 101	N = 101	N = 22	N = 24
Wskaźnik seroprotekcji/seroneutralizacji*	80,2% (71,1; 87,5)	79,2% (68,9; 85,8)	59,1% (36,4; 79,3)	66,7% (44,7; 84,4)
Wskaźnik serokonwersji**	30,7% (21,9; 40,7)	54,5% (44,2; 64,4)	59,1% (36,4; 79,3)	83,3% (62,6; 95,3)
Współczynnik serokonwersji***	4,8 (1,5; 2,1)	4,6 (3,7; 5,7)	4,6 (2,9; 7,3)	8,9 (5,6; 14,0)

* obszar SRH > 25 mm²; miano MN $\geq$ 1:40;

** albo obszar SRH > 25 mm²; jeśli wartość początkowa była ujemna, albo 50% wzrost obszaru SRH, jeśli wartość początkowa > 4 mm²; > 4-krotny wzrost miana MN;

*** wzrost średniej geometrycznej

Dzieci i młodzież (3–17 rok życia)

Wskaźnik seroprotekcji, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji dla przeciwciał przeciwko hemaglutyninie, oznaczone metodą SRH (Single Radial Hemolysis) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat były następujące:

Metoda SRH	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania ($\leq$ 4 mm ²)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
3 do 8 lat	N = 51		N = 31	
Wskaźnik seroprotekcji*	51,0% (36,6; 65,2)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Wskaźnik serokonwersji**	47,1% (32,9; 61,5)	88,2% (76,1; 95,6)	58,1% (39,1; 75,5)	93,5% (78,6; 99,2)
Współczynnik serokonwersji***	3,5 (2,5; 4,9)	8,6 (6,6; 11,3)	5,8 (3,9; 8,8)	15,0 (12,4; 18,1)
9 do 17 lat	N = 50		N = 29	
Wskaźnik seroprotekcji*	80,0%	88,0%	82,8%	93,1%

Metoda SRH	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
Wskaźnik serokonwersji**	(66,3; 90,0) 74,0%	(75,7; 95,5) 84,0%	(64,2; 94,2) 82,8%	(77,2; 99,2) 93,1%
Współczynnik serokonwersji***	(59,7; 85,4) 6,8 (5,0; 9,2)	(70,9; 92,8) 8,9 (6,6; 11,9)	(64,2; 94,2) 9,8 (6,9; 14,0)	(77,2; 99,2) 13,8 (10,3; 18,4)

* obszar SRH $> 25 \text{ mm}^2$

** albo obszar SRH 25 mm^2 , jeśli wartość początkowa była ujemna lub wzrost o 50% obszaru SRH, jeśli wartość początkowa $> 4 \text{ mm}^2$

*** wzrost średniej geometrycznej

Wskaźnik pacjentów po szczepieniu z mianem przeciwciał neutralizujących ≥ 40 , wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji, oznaczone metodą mikroneutralizacji (MN) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat były następujące:

Metoda MN	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania ($< 1:10$)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
3 do 8 lat	N = 51		N = 47	
Wskaźnik seroneutralizacji*	84,3% (71,4; 93,0)	100,0% (93,0; 100,0)	83,0% (69,2; 92,4)	100,0% (92,5; 100,0)
Wskaźnik serokonwersji**	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	93,6% (82,5; 98,7)	100,0% (92,5; 100,0)
Współczynnik serokonwersji***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (9,7; 18,8)	168,2 (131,1; 215,7)
9 do 17 lat	N = 51		N = 34	
Wskaźnik seroneutralizacji*	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	91,2% (76,3; 98,1)	100,0% (89,7; 100,0)
Wskaźnik serokonwersji**	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)
Współczynnik serokonwersji***	33,3 (22,2; 50,0)	115,6 (87,4; 152,8)	29,2 (17,9; 47,7)	137,5 (99,5; 189,9)

* miano MN $\geq 1:40$

** ≥ 4 -krotny wzrost miana MN

*** wzrost średniej geometrycznej

Utrzymywanie się przeciwciał anty-HA 180 dni oraz 360 dni po pierwszym szczepieniu, określone na podstawie testu hemolizy radialnej (SRH) oraz metodą mikroneutralizacji (MN) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat było następujące:

Utrzymywanie się przeciwciał	Dzień 181		Dzień 361	
	SRH	MN	SRH	MN
9 do 17 lat	N=50	N=47	N=29	N=27
Wskaźnik seroprotekcji/seroneutralizacji*	98,0% (89,4; 99,9)	100% (92,5; 100,0)	96,6% (82,2; 99,9)	88,9% (70,8; 97,6)
Wskaźnik serokonwersji**	92,0% (80,8; 97,8)	100% (92,5; 100,0)	93,1% (77,2; 99,2)	96,3% (81,0; 99,9)
Współczynnik serokonwersji***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
3 do 8 lat	N=51	N=47	N=33	N=31
Wskaźnik seroprotekcji/seroneutralizacji*	79,6% (65,7; 89,8)	100% (92,5; 100,0)	54,5% (36,4; 71,9)	100% (88,8; 100,0)
Wskaźnik serokonwersji**	77,6% (65,7; 89,8)	100% (92,5; 100,0)	57,6% (36,4; 71,9)	96,8% (88,8; 100,0)

Utrzymywanie się przeciwciał	Dzień 181		Dzień 361	
	SRH	MN	SRH	MN
	(63,4; 88,2)	(92,5; 100,0)	(39,2; 74,5)	(83,3; 99,9)
Współczynnik serokonwersji***	5,6	59,5	4,5	26,5
	(4,5; 7,1)	(45,1; 78,3)	(3,4; 6,1)	(18,5; 37,9)

* obszar SRH > 25 mm², miano MN ≥ 1:40

** albo obszar SRH > 25 mm², jeśli wartość początkowa była ujemna lub wzrost o 50% obszaru SRH, jeśli wartość początkowa > 4 mm²; > 4-krotny wzrost miana MN

*** wzrost średniej geometrycznej

Niemowlęta i dzieci w wieku 6–35 miesięcy

Wskaźnik seroprotekcji, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji dla przeciwciał przeciwko hemaglutyninie, oznaczone metodą SRH (Single Radial Hemolysis) u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy były następujące:

Metoda SRH	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania (≤ 4 mm ²)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
6 do 11 miesięcy	N = 19		N = 15	
Wskaźnik seroprotekcji*	31,6%	78,9%	33,3%	80,0%
	(12,6; 56,6)	(54,4; 93,9)	(11,8; 61,6)	(51,9; 95,7)
Wskaźnik serokonwersji**	31,6%	84,2%	33,3%	80,0%
	(12,6; 56,6)	(60,4; 96,6)	(11,8; 61,6)	(51,9; 95,7)
Współczynnik serokonwersji***	1,9	7,6	2,1	9,0
	(1,2; 3,0)	(4,9; 11,7)	(1,1; 3,7)	(5,6; 14,5)
12 do 35 miesięcy	N = 49		N = 40	
Wskaźnik seroprotekcji*	24,5%	95,9%	20,0%	95,0%
	(13,3; 38,9)	(86,0; 99,5)	(9,1; 35,6)	(83,1; 99,4)
Wskaźnik serokonwersji**	22,4%	91,8%	20,0%	95,0%
	(1,8; 36,6)	(80,4; 97,7)	(9,1; 35,6)	(83,1; 99,4)
Współczynnik serokonwersji***	1,8	11,2	1,8	12,5
	(1,4; 2,5)	(9,3; 13,4)	(1,3; 2,5)	(10,7; 14,5)

* obszar SRH > 25 mm²

** albo obszar SRH 25 mm², jeśli wartość początkowa była ujemna lub wzrost o 50% obszaru SRH, jeśli wartość początkowa > 4 mm²

*** wzrost średniej geometrycznej

Wskaźnik pacjentów po szczepieniu z mianem przeciwciał neutralizujących ≥ 40, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji, oznaczone metodą mikroneutralizacji (MN) u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy były następujące:

Metoda MN	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania (< 1:10)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
6 do 11 miesięcy	N = 17	N = 19	N = 17	N = 19
Wskaźnik seroneutralizacji*	35,3%	100%	35,3%	100%
	(14,2; 61,7)	(82,4; 100,0)	(14,2; 61,7)	(82,4; 100,0)
Wskaźnik serokonwersji**	76,5%	100%	76,5%	100%
	(50,1; 93,2)	(82,4; 100,0)	(50,1; 93,2)	(82,4; 100,0)
Współczynnik serokonwersji***	4,5	60,6	4,5	60,6
	(2,7; 7,5)	(27,9; 131,7)	(2,7; 7,5)	(27,9; 131,7)
12 do 35 miesięcy	N = 49		N = 48	
Wskaźnik seroneutralizacji*	55,1%	100%	54,2%	100,0%
	(40,2; 69,3)	(92,7; 100,0)	(39,2; 68,6)	(92,6; 100,0)

Metoda MN	Wszyscy pacjenci		Seronegatywni pacjenci na początku badania (< 1:10)	
	21 dni po		21 dni po	
	1. dawce	2. dawce	1. dawce	2. dawce
Wskaźnik serokonwersji**	75,5%	100%	75,0%	100,0%
	(61,1; 86,7)	(92,7; 100,0)	(60,4; 86,4)	(92,6; 100,0)
Współczynnik serokonwersji***	6,6	108,0	6,7	112,4
	(4,6; 9,4)	(75,5; 154,5)	(4,7; 9,6)	(78,7; 160,5)

* miano MN $\geq$ 1:40

** > 4-krotny wzrost miana MN

*** wzrost średniej geometrycznej

Utrzymywanie się przeciwciał anty-HA 180 dni oraz 360 dni po pierwszym szczepieniu, określone na podstawie testu hemolizy radialnej (SRH) oraz metodą mikroneutralizacji (MN) u dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy było następujące:

Utrzymywanie się przeciwciał	Dzień 181		Dzień 361	
	SRH	MN	SRH	MN
12 do 35 miesięcy	N=47	N=47	N=31	N=31
Wskaźnik seroprotekcji/seroneutralizacji*	68,1%	100%	48,8%	90,3%
	(52,9; 80,9)	(92,5; 100,0)	(30,2; 66,9)	(74,2; 98,0)
Wskaźnik serokonwersji**	63,8%	100%	45,2%	93,5%
	(48,5; 77,3)	(92,5; 100,0)	(27,3; 64,0)	(78,6; 99,2)
Współczynnik serokonwersji***	5,7	40,2	4,1	18,3
	(4,7; 7,0)	(29,2; 55,4)	(3,0; 5,5)	(11,2; 29,8)
6 do 11 miesięcy	N=16	N=13	N=13	N=11
Wskaźnik seroprotekcji/seroneutralizacji*	37,5%	100%	30,8%	81,8%
	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(48,2; 97,7)
Wskaźnik serokonwersji**	37,5%	100%	30,8%	100%
	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(71,5; 100,0)
Współczynnik serokonwersji***	2,9	19,3	2,6	17,6
	(2,0; 4,4)	(13,8; 27,0)	(1,5; 4,5)	(7,1; 43,4)

* obszar SRH > 25 mm², miano MN $\geq$ 1:40

** albo obszar SRH > 25 mm², jeśli wartość początkowa była ujemna lub wzrost o 50% obszaru SRH, jeśli wartość początkowa > 4 mm²; > 4-krotny wzrost miana MN

*** wzrost średniej geometrycznej

Po 12 miesiącach od podania dawki przypominającej licencjonowanej triwalentnej wirosomalnej szczepionki przeciw grypie na sezon 2010/2011 dla Półkuli Północnej, wskaźniki seroprotekcji, serokonwersji oraz współczynniki serokonwersji (w porównaniu do poziomu przeciwciał przed podaniem dawki przypominającej szczepionki) dla szczepu H1N1, określone na podstawie testu hemolizy radialnej (SRH) oraz metodą mikroneutralizacji (MN) były następujące:

21–28 dni po podaniu szczepionki w dawce przypominającej	SRH	MN	SRH	MN
	9 do 17 lat		3 do 8 lat	
	N=29	N=27	N=33	N=31
Wskaźnik seroprotekcji/seroneutralizacji*	100%	100%	100%	100%
	(88,1; 100,0)	(87,2; 100,0)	(89,4; 100,0)	(88,8; 100,0)
Wskaźnik serokonwersji**	40,0%	93,1%	85,3%	100%
	(22,7; 59,4)	(77,2; 99,2)	(68,9; 95,0)	(89,7; 100,0)
Współczynnik serokonwersji***	1,5	13,7	2,7	29,8
	(1,3; 1,7)	(9,4; 20,0)	(2,2; 3,4)	(20,1; 44,1)
	12 do 35 miesięcy		6 do 11 miesięcy	
	N=31	N=29	N=11	N=9
Wskaźnik seroprotekcji/seroneutralizacji*	100%	100%	100%	100%
	(88,8; 100,0)	(88,1; 100,0)	(71,5; 100,0)	(66,4; 100,0)

21–28 dni po podaniu szczepionki w dawce przypominającej	SRH	MN	SRH	MN
Wskaźnik serokonwersji**	87,1% (70,2; 96,4)	96,6% (82,2; 99,9)	90,9% (58,7; 99,8)	100% (71,5; 100,0)
Współczynnik serokonwersji***	3,6 (2,8; 4,6)	38,7 (23,9; 62,7)	4,9 (2,7; 8,9)	29,1 (11,6; 73,1)

* obszar SRH > 25 mm², miano MN ≥ 1:40

** albo obszar SRH > 25 mm², jeśli wartość początkowa była ujemna lub wzrost o 50% obszaru SRH, jeśli wartość początkowa > 4 mm²; > 4-krotny wzrost miana MN

*** wzrost średniej geometrycznej

Odpowiedź immunologiczna wobec szczepu A/H5N1 w produkcie leczniczym Celvapan.

Immunogenność szczepionki bez adjuwantu zawierającej 7,5 µg HA, pochodzącej ze szczepu A/Vietnam/1203/2004 została oceniona w dwóch badaniach klinicznych u dorosłych w wieku 18 – 59 lat (N = 312) i u osób starszych w wieku 60 lat i powyżej (N = 272) w schemacie podawania w dniach 0 i 21.

Wskaźnik seroprotekcji, wskaźnik serokonwersji i współczynnik serokonwersji u dorosłych i osób w starszym wieku były porównywalne z tymi dla produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v.

Wyniki badania dotyczącego skuteczności szczepionki przeprowadzonego w Jersey

W badaniu porównawczym przypadków podczas akcji szczepień prowadzonej w Jersey w latach 2009/2010 oceniono skuteczność szczepionki pandemicznej w zapobieganiu wystąpieniu objawów grypopodobnych z zastosowaniem laboratoryjnego potwierdzenia obecności wirusa A(H1N1) (test negatywnego wyniku badania). Młodsze dzieci, w wieku od 6 miesięcy do 9 lat, otrzymały produkt leczniczy Celvapan, natomiast dzieci starsze, w wieku od 9 do 18 lat, otrzymały pandemiczną szczepionkę z adjuwantem zawierającą rozszczepiony wirion. W żadnej z tych grup dzieci i młodzieży nie zgłoszono braku skuteczności szczepionki. Wstępna skuteczność jednej dawki szczepionki pandemicznej u dzieci wynosiła 100% (95% CI: 70–100%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Celvapan zawierającego szczep H5N1 oceniających toksyczność po podaniu wielokrotnym na szczurach wykazano zmiany aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia wapnia. Jak dotąd tego rodzaju zmian czynności wątroby nie zaobserwowano w badaniach klinicznych u ludzi. W badaniach klinicznych z udziałem ludzi nie oceniano zmian w metabolizmie wapnia.

Badania toksykologiczne u zwierząt dotyczące wpływu na rozrodczość nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność samic oraz działania szkodliwego dla zarodka, płodu oraz toksyczność przed- i pourodzeniową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamol

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Produkt należy zużyć niezwłocznie po pierwszym otwarciu. Jednakże wykazano, że roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze pokojowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera 20 fiolek wielodawkowych (szkło typu I) po 5 ml zawiesiny (10 dawek po 0,5 ml) z korkiem z gumy bromobutyłowej.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową. Przed użyciem wstrząsnąć.

Każdą dawkę szczepionki (0,5 ml) pobiera się do szzykawki.

Wszelkie resztki niewykorzystanej szczepionki lub jej odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/506/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04/03/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

- Podmiot odpowiedzialny uzgodni z krajami członkowskimi Wspólnoty środki ułatwiające identyfikację oraz śledzenie szczepionki A/(H1N1)v podanej każdemu pacjentowi w celu zminimalizowania wystąpienia błędu medycznego i pomocy pacjentowi oraz pracownikom ochrony zdrowia w zgłaszaniu działań niepożądanych. Może to obejmować zaopatrzenie przez podmiot odpowiedzialny każdego opakowania szczepionki w etykietę samoprzylepną z nazwą własną produktu i numerem serii.
- Podmiot odpowiedzialny uzgodni z krajami członkowskimi Wspólnoty procesy pozwalające pacjentom oraz pracownikom ochrony zdrowia stały dostęp do aktualnych informacji dotyczących szczepionki Celvapan.
- Podmiot odpowiedzialny uzgodni z krajami członkowskimi Wspólnoty zabezpieczenie bezpośredniej komunikacji z pracownikami ochrony zdrowia, których dotyczy:
 - Prawidłowy sposób przygotowania szczepionki przed podaniem.
 - Ustalenie priorytetów w zgłaszaniu zdarzeń niepożądanych, tj. zgonu i zagrażających życiu działań niepożądanych, niespodziewanych, ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych wymagających szczególnego zainteresowania (AESI).
 - Minimum danych przekazywanych w raporcie bezpieczeństwa z indywidualnego przypadku w celu usprawnienia oceny oraz identyfikacji szczepionki zastosowanej u danego pacjenta, co obejmuje nazwę własną produktu, wytwórcę szczepionki oraz numer serii.
 - Jeśli został wdrożony szczególny system informowania, jak należy zgłaszać działania niepożądane.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celvapan zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciwko grypie (H1N1)v (cały wirion, namnażany na komórkach Vero, inaktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Szczepionka przeciw grypie (cały wirus), inaktywowana, zawierająca antygen szczepu*:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 mikrograma**
w dawce 0,5 ml

* namnażane na komórkach Vero (ciągła linia komórek pochodząca od ssaków)

** wyrażana w mikrogramach hemaglutyniny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Trometamol,
sodu chlorek,
woda do wstrzykiwań,
polisorbat 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań
20 fiolek wielodawkowych (10 dawek na fiolkę – 0,5 ml na dawkę)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania domięśniowego.
Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.
Przed użyciem wstrząsnąć.
Zawartość fiołki należy zużyć w ciągu 3 godzin od pierwszego otwarcia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrzykiwać donaczyniowo.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/506/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI ZAWIERAJĄCEJ 10 DAWEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Celvapan zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciwko grypie (H1N1)v (cały wirion, namnażany na komórkach Vero, inaktywowany)

Do stosowania domięśniowo

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem wstrząsnąć

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiołka wielodawkowa (10 dawek po 0,5 ml na fiołkę)

6. INNE

Zawartość fiołki należy zużyć w ciągu 3 godzin od pierwszego otwarcia.

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

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

CELVAPAN zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw grypie (H1N1)v

(cały wirion, namnażany na komórkach Vero, inaktywowany)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Jeśli potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Celvapan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Celvapan
3. Jak stosować szczepionkę Celvapan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Celvapan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Celvapan i w jakim celu się go stosuje

Celvapan jest szczepionką stosowaną w celu zapobiegania grypie wywoływanej przez wirus A(H1N1)v 2009.

Gdy pacjent otrzyma szczepionkę, jego układ immunologiczny (naturalny system obronny organizmu) wytworzy własną ochronę (przeciwciała) przeciwko chorobie. Żaden ze składników szczepionki nie powoduje grypy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Celvapan

Kiedy nie stosować szczepionki Celvapan:

- jeśli kiedykolwiek wystąpiła nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna na którykolwiek składnik szczepionki Celvapan lub którąkolwiek substancję, która może być obecna w ilościach śladowych, tj.: formaldehyd, nukleaza, sacharoza.
 - Wśród objawów reakcji alergicznej należy wymienić swędzącą wysypkę skórą, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy lub języka.

W przypadku wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed szczepieniem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując szczepionkę Celvapan:

Przed rozpoczęciem stosowania szczepionki Celvapan należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, jeśli:

- kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna inna niż nagła zagrażająca życiu reakcja alergiczna na którykolwiek ze składników zawartych w tej szczepionce, na formaldehyd, nukleazę lub sacharozę (patrz p. 6 Inne informacje).

- pacjent przechodzi ciężką infekcję z wysoką gorączką (ponad 38°C). Wówczas podanie szczepionki zostanie z reguły odłożone do czasu poprawy stanu zdrowia. Drobne infekcje, takie jak przeziębienie, nie powinny stanowić problemu, ale decyzję o podaniu szczepionki Celvapan podejmuje lekarz lub pielęgniarka.
- pacjent ma problemy z układem odpornościowym, ponieważ w takim przypadku odpowiedź na szczepionkę może być osłabiona.
- jeśli planuje się wykonanie badania krwi w celu oceny zakażenia określonymi wirusami. Wyniki takich badań w ciągu kilku tygodni po przyjęciu szczepionki Celvapan mogą być nieprawidłowe. Lekarza zlecającego te badania należy poinformować o przyjęciu szczepionki Celvapan.
- u pacjenta występuje krwawienie lub pacjent ma problemy z krzepnięciem krwi bądź skłonność do powstawania siniaków.

Jeśli którykolwiek z powyższych warunków dotyczy pacjenta (lub w przypadku braku pewności), należy poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę przed zastosowaniem szczepionki Celvapan, ponieważ szczepionka może nie być zalecana lub należy ją podać później.

Celvapan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, włącznie z lekami wydawanymi bez recepty i innymi szczepionkami.

Brak informacji dotyczących podawania szczepionki Celvapan jednocześnie z innymi szczepionkami. Jeżeli nie można tego uniknąć, należy szczepionki wstrzykiwać w różne kończyny. Należy pamiętać, że może nastąpić nasilenie działań niepożądanych.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o ciąży, o podejrzeniu ciąży lub planowaniu ciąży. Lekarz omówi z pacjentką, czy można podać szczepionkę Celvapan. Szczepionkę można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Niektóre działania niepożądane, wymienione w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3. Jak stosować szczepionkę Celvapan

Lekarz lub pielęgniarka poda szczepionkę zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Szczepionka będzie wstrzykiwana do mięśnia (zazwyczaj w ramię). Szczepionki w żadnym wypadku nie wolno podawać dożylnie.

Dorośli i osoby w starszym wieku:

Podana zostanie dawka szczepionki (0,5 ml).

Druga dawka szczepionki powinna być podana po przerwie co najmniej trzech tygodni.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 17 lat:

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym terminie.

Drugą dawkę szczepionki należy podać po upływie co najmniej trzech tygodni.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy:

Szczepienie nie jest obecnie zalecane w tej grupie wiekowej.

W przypadku podania szczepionki Celvapan jako pierwszej dawki, w celu zakończenia cyklu szczepienia zaleca się podanie szczepionki Celvapan (a nie innej szczepionkę przeciwko (H1N1)v).

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, szczepionka Celvapan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po podaniu szczepionki mogą wystąpić reakcje uczuleniowe, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu. Lekarze są świadomi tego ryzyka i są przygotowani do leczenia w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane, jakie wystąpiły w czasie badań klinicznych u osób dorosłych i w starszym wieku

Przedstawione poniżej działania niepożądane wystąpiły w czasie badań klinicznych produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v prowadzonych u osób dorosłych, w tym u osób w starszym wieku. W badaniach klinicznych większość działań niepożądanych była łagodna i krótkotrwała.

Bardzo często:

- Ból głowy
- Zmęczenie

Często:

- Ciekący katar i ból gardła
- Bezsenność (problemy ze snem)
- Zawroty głowy
- Podrażnienie oka
- Ból żołądka
- Nadmierna potliwość
- Wysypka, pokrzywka
- Ból stawów i mięśni
- Gorączka, dreszcze, ogólne złe samopoczucie
- Ból, zaczerwienienie, opuchlizna lub twardy guzek w miejscu wstrzyknięcia, ograniczona ruchomość ręki, na której wykonano wstrzyknięcie

Działania niepożądane, jakie wystąpiły w czasie badań klinicznych u dzieci

Dzieci i młodzież od 6 miesiąca do 17 lat

W badaniu klinicznym częstość i rodzaj działań niepożądanych po pierwszym i drugim wstrzyknięciu były zasadniczo zbliżone do obserwowanych u osób dorosłych i osób w starszym wieku, które przyjęły produkt leczniczy Celvapan. Zaobserwowano jednak pewne różnice w częstości i rodzaju działań niepożądanych. U dzieci i młodzieży szczególnie często obserwowano ból głowy, zawroty głowy (uczucie wirowania), kaszel, nudności, wymioty, biegunkę, ból rąk lub nóg i zmęczenie.

Dodatkowo w grupie wiekowej od 9 do 17 lat bardzo często występował ból w miejscu wstrzyknięcia.

U dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy bardzo często obserwowano zaburzenia snu oraz gorączkę, natomiast często występowało zmniejszenie apetytu, niepokój, rozdrażnienie, płacz i senność.

Działania niepożądane, jakie wystąpiły w czasie pandemicznego badania obserwacyjnego produktu leczniczego CELVAPAN (H1N1)v

Wyniki badań klinicznych dotyczących szczepionki wprowadzonej do obrotu potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniach klinicznych. Następujące działania niepożądane zgłaszano z kategorią częstości wyższą niż w przypadku innych badań klinicznych:

Osoby dorosłe w wieku 18 lat i starsze:

Bardzo częste: Ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, ból mięśni

Niezbyt częste: Choroby grypopodobne

Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat:

Bardzo częste: Zmęczenie, ból głowy

Niezbyt częste: Kaszel

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat:

Bardzo częste: Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, senność, rozdrażnienie, utrata apetytu, płacz

- **Badania kliniczne dotyczące podobnej szczepionki**

W badaniu dotyczącym podobnej szczepionki przeciw grypie (zawierającej szczep H5N1) obejmującym zdrowe osoby dorosłe i w starszym wieku, pacjentów z obniżoną odpornością oraz pacjentów z chorobami przewlekłymi profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u zdrowych osób dorosłych.

- **Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu na rynek**

Podczas stosowania produktu leczniczego Celvapan (H1N1)v u osób dorosłych i dzieci w czasie programu szczepień pandemicznych przeciwko grypie obserwowano następujące działania niepożądane.

- Reakcje alergiczne, w tym prowadzące do niebezpiecznego obniżenia ciśnienia krwi, które nieleczone może prowadzić do wstrząsu. Lekarze są świadomi tego ryzyka i są przygotowani do leczenia w nagłych wypadkach.
- Napady drgawkowe wywołane gorączką
- Zmniejszona wrażliwość skóry
- Ból rąk lub nóg (w większości przypadków zgłaszany w przypadku ręki, w którą podano szczepionkę)
- Objawy grypopodobne
- Opuchlizna tkanki znajdującej się bezpośrednio pod skórą.

- **Działania niepożądane związane ze szczepionkami przeciwko grypie podawanymi rutynowo każdego roku**

Działania niepożądane wymienione poniżej występowały po kilku dniach lub tygodniach po rutynowym, corocznym szczepieniu szczepionkami przeciw grypie. Mogą one również wystąpić po zastosowaniu szczepionki Celvapan.

Niezbyt często:

- uogólnione reakcje skórne obejmujące pokrzywkę (wysypka)

Rzadko:

- Silny przeszywający lub pulsujący ból wzdłuż jednego lub więcej nerwów
- Obniżenie liczby płytek krwi, co może powodować krwawienie lub powstawanie siniaków

Bardzo rzadko:

- zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować zaczerwienienie skóry, ból stawów i zaburzenia nerek)
- zaburzenia neurologiczne takie jak zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (zapalenie ośrodkowego układu nerwowego), zapalenie nerwów oraz rodzaj paraliżu znany jako zespół Guillain-Barré

W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych, należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Celvapan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Celvapan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2–8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Zawartość fiolki należy zużyć w ciągu 3 godzin od pierwszego otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Celvapan

Substancja czynna:

Szczepionka przeciw grypie (cały wirion), inaktywowana, zawierająca antygen szczepu*:

A/California/07/2009 (H1N1)v
w dawce 0,5 ml

7,5 mikrograma**

* namnażane na komórkach Vero (ciągła linia komórek pochodząca od ssaków)

** hemaglutynina

Inne składniki:

Inne składniki leku to: trometamol, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, polisorbata 80.

Jak wygląda Celvapan i co zawiera opakowanie

Celvapan jest przezroczystym do opalizującej, przejrzystym płynem.

Jedno opakowanie szczepionki Celvapan zawiera 20 fiolek wielodawkowych po 5 ml zawiesiny do wstrzykiwań (10 dawek).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

Wytwórca:

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed podaniem szczepionki powinna osiągnąć temperaturę pokojową, a fiolkę należy silnie wstrząsnąć.

Zawartość fiolki należy zużyć w ciągu 3 godzin od pierwszego otwarcia.

Każdą dawkę szczepionki (0,5 ml) pobiera się do strzykawki.

Szczepionki nie należy podawać donaczyniowo.

Wszelkie resztki niewykorzystanej szczepionki lub jej odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.