

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Prepandemiczna szczepionka przeciw grypie H5N1 (antygen powierzchniowy), inaktywowana z adiuwantem.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Antygeny powierzchniowe wirusa grypy (hemaglutynina i neuraminidaza)* szczepu:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) – podobny, zastosowany szczep (NIBRG-14) 7,5 mikrograma**
na dawkę 0,5 ml

* namnożony w zarodkach kurzych

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny

Adiuwant MF59C.1 zawierający:

skwalen	9,75 miligrama na 0,5 ml
polisorbat 80	1,175 miligrama na 0,5 ml
trioleinian sorbitanu	1,175 miligrama na 0,5 ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Mlecznobiały płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Uodpornienie czynne na podtyp H5N1 wirusa grypy typu A.

Wskazania oparto na danych dotyczących immunogenności u zdrowych osób w wieku powyżej 18 lat, którym podano dwie dawki szczepionki zawierającej szczep podobny do A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (patrz punkt 5.1).

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics należy stosować zgodnie z obowiązującymi oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (18 lat i powyżej):

Jedna dawka 0,5 ml w dogodnym terminie.

Drugą dawkę szczepionki (0,5 ml) należy podać po upływie co najmniej 3 tygodni.

Ocenę działania szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics przeprowadzono u zdrowych osób dorosłych (w wieku od 18 do 60 lat) oraz zdrowych osób w podeszłym wieku (powyżej 60 lat) po szczepieniu podstawowym według schematu 1 dzień – pierwsza dawka, 22 dzień – druga dawka i po szczepieniu przypominającym (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Dane dotyczące stosowania u osób w wieku powyżej 70 lat są ograniczone (patrz punkt 5.1).

W przypadku oficjalnie ogłoszonej pandemii grypy wywołanej przez wirus A/H5N1, osoby, którym podano jedną lub dwie dawki szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics zawierającej antygen HA pochodzący z innego „clade”(linii) tego samego podtypu grypy co szczep grypy pandemicznej, mogą otrzymać jedną dawkę szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics zamiast dwóch dawek wymaganych u osób niezaszczepionych (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież:

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics u osób poniżej 18 roku życia. Dostępne obecnie dane dla grupy wiekowej od 6 miesiąca do 18 roku życia podano w punkcie 5.1, jednak podanie zaleceń dotyczących dawkowania nie jest możliwe.

Nie ma obecnie danych dotyczących dzieci poniżej 6 miesiąca życia.

Sposób podawania

Szczepienie należy przeprowadzić poprzez wstrzyknięcie domięśniowe w mięsień naramienny.

4.3 Przeciwwskazania

Reakcja anafilaktyczna (tzn. zagrażająca życiu) w wywiadzie po którymkolwiek ze składników lub pozostałościach śladowych (jaj oraz białka kurzego, albuminy jaja kurzego, kanamycyny i siarczanu neomycyny, formaldehydu i bromku cetylotrimetyloamoniowego (CTAB)) tej szczepionki.

W przypadku pandemii wywołanej szczepem znajdującym się w szczepionce może być jednak wskazane podanie szczepionki osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, pod warunkiem że będzie zapewniony dostęp i możliwość natychmiastowego zastosowania sprzętu do reanimacji w razie potrzeby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania szczepionki osobom, u których stwierdzono nadwrażliwość (inną niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych i jej pozostałości śladowych (jaj i białka kurzego, albuminy jaja kurzego, kanamycyny i siarczanu neomycyny, formaldehydu i bromku cetylotrimetyloamoniowego (CTAB)).

Dane dotyczące stosowania szczepionki przeciwko grypie H5N1 u osób cierpiących na choroby współistniejące, w tym osób z niedoborem odporności, są bardzo ograniczone. Ze względu na rzadkie przypadki występowania reakcji anafilaktycznych po podawaniu szczepionki, podobnie jak po wszystkich innych szczepionkach w formie iniekcji, należy zapewnić możliwość udzielenia natychmiastowej pomocy lekarskiej i podjęcia odpowiedniego leczenia.

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

W żadnym wypadku nie wolno podawać szczepionki donaczyniowo lub śródskórnio.

Brak danych dotyczących podskórnego podania produktu Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. Z tego powodu w przypadku trombocytopenii lub zaburzenia krwotocznego, które stanowiłoby przeciwwskazanie do podania domięśniowego, personel medyczny musi dokonać oceny i ustalić, czy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub u pacjentów z zaburzeniami odporności, odpowiedź na szczepienie może być niewystarczająca. Ochronna odpowiedź immunologiczna może nie wystąpić u wszystkich osób zaszczepionych (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych zaobserwowano zjawisko ochrony krzyżowej przeciw określonym wariantom wirusa H5N1 (patrz punkt 5.1). Ponieważ zalecane jest podanie drugiej dawki, należy pamiętać, że nie istnieją żadne dane na temat bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności potwierdzające możliwość zamiennego stosowania szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics z innymi szczepionkami monowalentnymi przeciwko grypie H5N1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane uzyskane od osób dorosłych wskazują, że jednoczesne podanie szczepionki przeciw grypie H5N1 oraz szczepionki przeciw grypie sezonowej (inaktywowane antygeny powierzchniowe, bez adiuwantu), nie prowadzi do interferencji pomiędzy szczepami sezonowymi jak i H5N1. Odpowiedź immunologiczna na homologiczny szczep H5N1 Vietnam w dniu 43 spełnia wszystkie wytyczne CHMP dla wszystkich 3 szczepów. Jednoczesne stosowanie nie zwiększało częstości miejscowych odczynów lub ogólnoustrojowych reakcji w porównaniu z podaniem jedynie szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Tym samym dane wskazują, że szczepionka Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics może być stosowana jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej bez adiuwantów (szczepionki należy podawać w przeciwległe ramiona).

Nie istnieją dane na temat jednoczesnego podania szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics z innymi szczepionkami. Jeżeli rozważa się jednoczesne podanie innej szczepionki, szczepienie należy wykonać w różne kończyny. Należy wziąć pod uwagę, że działania niepożądane mogą ulec nasileniu.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu odpowiedź na szczepienie może być osłabiona.

Po szczepieniu przeciw grypie możliwe jest wystąpienie fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych przeprowadzanych metodą ELISA, wykrywających przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności HIV-1, wirusowi zapalenia wątroby typu C, a szczególnie HTLV-1. W takich przypadkach wyniki uzyskiwane metodą Western Blot są negatywne. Te przejściowe fałszywie dodatnie wyniki mogą być spowodowane wytwarzaniem przeciwciał IgM w odpowiedzi na podaną szczepionkę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania przeprowadzone na królikach nie wskazały toksycznego wpływu szczepionki na rozrodczość i rozwój (patrz punkt 5.3).

Istnieją ograniczone dane dotyczące kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie badań klinicznych nad szczepionką Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1) lub H1N1v z adiuwantem MF59C.1.

Szacuje się, że szczepionką Focetria przeciwko grypie H1N1v, zawierającą taką samą ilość adiuwantu MF59C.1 co Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, zaszczepionych zostało ponad 90 000 kobiet ciężarnych. Obecnie jednak informacje na temat uzyskanych wyników są ograniczone. Wstępne dane ze zdarzeń zgłaszanych spontanicznie oraz aktualnych badań postmarketingowych (rejestr szczepionych ciężarnych oraz prospektywne badanie interwencyjne) nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie wśród osób zaszczepionych szczepionką z adiuwantem MF59 na przebieg ciąży, płodność, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Ponieważ szczepionka Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics nie jest przeznaczona do stosowania w sytuacjach wymagających nagłej pomocy, ze względów bezpieczeństwa należy przełożyć termin podania szczepionki do czasu rozwiązania.

Personel medyczny musi dokonać oceny i ustalić, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia, czy korzyści podania szczepionki kobiecie ciężarnej przewyższają potencjalne zagrożenia.

Brak danych dotyczących podania szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics kobietom w okresie laktacji. Przed podaniem szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics kobiecie karmiącej piersią należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia dla matki i dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane, wymienione w punkcie 4.8, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działanie niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u osób dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej)

Częstość występowania działań niepożądanych oceniono w trakcie sześciu badań klinicznych obejmujących około 4000 osób dorosłych i w podeszłym wieku, którym podano szczepionkę Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (min. 7,5 µg HA, z adiuwantem). Przebadano 3678 osób w wieku od 18 do 60 lat, 264 osoby w wieku od 61 do 70 lat oraz 41 osób w wieku powyżej 70 lat.

Zgodnie z danymi z badań nad reakcjami wywołanymi zaobserwowano mniej reakcji miejscowych po drugiej dawce szczepionki w porównaniu z dawką pierwszą.

Niezależnie od dawki antygenów, w dniu podania szczepionki (dzień 1) i w ciągu kolejnych 3 dni zgłoszono niemal wszystkie reakcje ogólnoustrojowe.

Dane dotyczące dawki przypominającej szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics o aktualnym składzie są ograniczone do trzech badań (V87P1, V87P2 i V87P1E1), które objęły 116 osób dorosłych i 56 osób w podeszłym wieku. Nie zgłoszono wzrostu liczby reakcji po podaniu dawki przypominającej po upływie 6 miesięcy do 18 miesięcy od szczepienia pierwotnego. U osób dorosłych zaobserwowano niewielki wzrost liczby reakcji po podaniu dawki przypominającej po 18 miesiącach od szczepienia

pierwotnego. U osób w podeszłym wieku obserwowano wzrost liczby reakcji po podaniu trzeciej dawki ale wyłącznie wtedy, gdy porównano je z liczbą reakcji po podaniu drugiej dawki. Działania niepożądane zgłaszane po dowolnej dawce szczepionki (tzn. pierwszej, drugiej lub przypominającej) były podobne. Poniżej wymieniono działania niepożądane według następujących częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy
Rzadko: drgawki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierna potliwość
Niezbędnie często: pokrzywka
Rzadko: obrzęk oczu

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle mięśni
Często: bóle stawów

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, ból, stwardnienie, zaczerwienienie), uczucie zmęczenia
Często: wybroczyny w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, złe samopoczucie, dreszcze
Niezbędnie często: objawy grypopodobne
Rzadko: anafilaksja

Reakcje te zazwyczaj ustępują bez leczenia w ciągu 1 do 2 dni.

Działanie niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) (Badanie V87P6)

Bez względu na wiek dziecka, reaktywność po podaniu pierwszej dawki szczepionki była wyższa niż po podaniu drugiej dawki.

Reaktywność po podaniu trzeciej dawki (12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki) była wyższa, niż po podaniu dawki pierwszej i drugiej. Odsetek osób zgłaszających reakcje miejscowe był wyższy niż w przypadku grup osób starszych, głównie ze względu na większą liczbę zgłoszonych reakcji bólowych. W przypadku małych dzieci najczęściej zgłaszano reakcje miejscowe; najczęściej zgłaszanymi reakcjami ogólnoustrojowymi były drażliwość i nietypowa płaczliwość. W przypadku dzieci i młodzieży z reakcji miejscowych najczęściej zgłaszano ból, natomiast z reakcji ogólnoustrojowych – zmęczenie i bóle głowy. W całej grupie wiekowej niewielki odsetek badanych zgłaszał gorączkę.

	Wstrzyknięcie 1	Wstrzyknięcie 2	Wstrzyknięcie 3
--	-----------------	-----------------	-----------------

	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
Małe dzieci (6-<36 miesięcy)	N=145	N=138	N=124
Dowolne	76%	68%	80%
Reakcje miejscowe	47%	46%	60%
Reakcje ogólnoustrojowe	59%	51%	54%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	0%	0%
Inne działania niepożądane	54%	49%	35%
Dzieci (3-<9 lat)	N=96	N=93	N=85
Dowolne	72%	68%	79%
Reakcje miejscowe	66%	58%	74%
Reakcje ogólnoustrojowe	32%	33%	45%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4%	2%	6%
Inne działania niepożądane	36%	31%	19%
Młodzież (9-<18 lat)	N=93	N=91	N=83
Dowolne	91%	82%	89%
Reakcje miejscowe	81%	70%	81%
Reakcje ogólnoustrojowe	69%	52%	69%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0%	1%	2%
Inne działania niepożądane	30%	27%	22%

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Nie są dostępne dane dotyczące monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

W czasie monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Focetria H1N1v (dopuszczonej do stosowania od 6 miesiąca życia, o składzie podobnym do szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics) zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Limfadenopatia

Zaburzenia serca

Kołatania serca, częstoskurcz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Oslabienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie mięśni, ból kończyn

Zaburzenia układu oddechowego

Kaszel

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Uogólnione reakcje skórne, w tym świąd, pokrzywka lub nieswoista wysypka, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka

Zaburzenia układu nerwowego

Ból głowy, zawroty głowy, senność, omdlenia. Zaburzenia neurologiczne, np. nerwobóle, parestezje, drgawki i zapalenie nerwów

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne, reakcja anafilaktyczna z dusznością, skurczem oskrzeli, obrzękiem krtani; w rzadkich przypadkach może kończyć się wstrząsem

W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania sezonowych triwalentnych szczepionek bez adiuwantu we wszystkich grupach wiekowych oraz sezonowych triwalentnych szczepionek z adiuwantem MF59 o składzie podobnym do szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (antygen powierzchniowy, inaktywowany, z adiuwantem MF59C.1) przeznaczonym do stosowania u osób powyżej 65 roku życia zaobserwowano również następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Przemijająca małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Zapalenie naczyń z przemijającym zajęciem nerek i wysiękowym rumieniem wielopostaciowym

Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia neurologiczne takie jak zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillain-Barré

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw grypie, kod ATC J07BB02.

W niniejszym punkcie opisano doświadczenia kliniczne uzyskane po podaniu dwóch dawek szczepionek Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics oraz dawki przypominającej.

Odpowiedź immunologiczna wobec szczepu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Osoby dorosłe (18 – 60 lat)

Podczas badania klinicznego (Badanie V87P1) 312 zdrowym osobom dorosłym podano szczepionkę ze szczepem H5N1 z adiuwantem MF59C.1. 156 zdrowym osobom dorosłym w odstępie

trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/dawkę z adiuwantem). W innym badaniu klinicznym (Badanie V87P13) 2693 zdrowym osobom dorosłym w odstępie trzytygodniowym podano dwie dawki szczepionki zawierającej szczep H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/dawkę z adiuwantem). Immunogenność została oceniona na próbie n=197 osób spośród wszystkich objętych badaniem.

W badaniu SRH po podaniu uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u dorosłych osób:

Przeciwciała anty-HA (SRH)	Badanie V87P1 21 dni po podaniu 2. dawki N=149	Badanie V87P13 21 dni po podaniu 2. dawki N=197
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	85% (78-90)	78% (72-84)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)
Przeciwciała anty-HA (SRH)	Badanie V87P13 21 dni po podaniu 2. dawki N=69	Badanie V87P13 21 dni po podaniu 2. dawki N=128
Wyjściowy status serologiczny	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	87% (77-94)	73% (65-81)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)

* w badaniu metodą SRH ≥ 25 mm²

** średnia geometryczna SRH

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji uzyskane metodą MN dla szczepu A/Vietnam/1194/2004 wynoszą odpowiednio 67% (60-74) do 85% (78-90) i 65% (58-72) do 83% (77-89). Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę sprawdzana metodą MN jest podobna do wyników uzyskanych metodą SRH.

Utrzymywanie się przeciwciał po podaniu pierwszej dawki w tej populacji oznaczano metodami HI, SRH i MN. W porównaniu do poziomu przeciwciał oznaczonego w 43 dniu po zakończeniu szczepienia podstawowego, poziom przeciwciał w dniu 202 zmniejszył się od 1/5 do 1/2 w stosunku do poziomu pierwotnego.

W fazie 2 badań klinicznych (Badanie V87P3) osobom dorosłym w wieku od 18 do 65 lat, zaszczepionym 6 do 8 lat wcześniej 2 dawkami szczepionki ze szczepem H5N3 (A/Duck/Singapore/97) z adiuwantem MF59, podano dwie dawki przypominające szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. Wyniki oznaczone metodą SRH, symulującą działanie szczepionki prepandemicznej i pojedynczej heterologicznej dawki przypominającej, spełniają wszystkie kryteria CHMP.

Osoby w podeszłym wieku (> 60 lat)

W dwóch badaniach klinicznych uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji**, oznaczane metodą SRH, dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u osób w wieku powyżej 60 lat (przy ograniczonej liczbie badanych w wieku powyżej 70 lat):

Przeciwciała anty-HA (SRH)	Badanie V87P1 21 dni po podaniu 2. dawki	Badanie V87P13 21 dni po podaniu 2. dawki
----------------------------	---	--

	N=84	N=210
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	70% (59-80)	63% (56-69)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)

Przeciwciała anty-HA (SRH)	Badanie V87P13 21 dni po podaniu 2. dawki N=66	Badanie V87P13 21 dni po podaniu 2. dawki N=143
Wyjściowy status serologiczny	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	82% (70-90)	54% (45-62)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

* w badaniu metodą SRH ≥ 25 mm²

** średnia geometryczna SRH

Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji uzyskane metodą MN dla szczepu A/Vietnam/1194/2004 wynoszą odpowiednio 57% (50-64) do 79% (68-87) i 55% (48-62) do 58% (47-69). Wyniki uzyskane na podstawie badania MN, podobne do wyników uzyskanych na podstawie badania SRH, wskazują na występowanie silnej reakcji immunologicznej po zakończeniu serii szczepień tej populacji osób starszych.

Utrzymywanie się przeciwciał po podaniu pierwszej dawki w tej populacji oznaczano metodami HI, SRH i MN. W porównaniu do poziomu przeciwciał oznaczonego w 43 dniu po zakończeniu szczepienia podstawowego, poziom przeciwciał w dniu 202 zmniejszył się od 1/2 do 1/5 w stosunku do poziomu pierwotnego. Do 50% osób w podeszłym wieku, którym podano szczepionkę Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, uzyskało seroprotekcję po sześciu miesiącach od podania.

Trzecią (przypominającą) dawkę szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics podano po 6 miesiącach od szczepienia podstawowego. Wyniki oznaczono metodą SRH.

W badaniu SRH po podaniu uzyskano następujące wskaźniki seroprotekcji*, wskaźniki serokonwersji* i współczynniki serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/Vietnam/1194/2004:

	Badanie V87P1 – dorośli dawka przypominająca po podaniu 2 dawki	Badanie V87P2 – dorośli dawka przypominająca po podaniu 2. dawki	Badanie V87P1 – osoby w podeszłym wieku dawka przypominająca po podaniu 2. dawki
SRH	N=71	N=13	N=38
Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* w badaniu metodą SRH ≥ 25 mm²

** średnia geometryczna SRH

Dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone.

- Dane dodatkowe dotyczące osób dorosłych

a) Reaktywność krzyżowa

Po podaniu drugiej i trzeciej dawki zaobserwowano heterologiczne reakcje immunologiczne na szczepy A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; kład 2.2) i A/H5N1/Indonesia (kład 2.1), co wskazuje na reaktywność krzyżową kładu 1 szczepionki na szczepy kładu 2.

Wskaźnik seroprotekcji*, wskaźnik serokonwersji* i współczynnik serokonwersji** dla przeciwciał anty-HA przeciwko H5N1 A/turkey/Turkey/05 po podaniu 2. dawki dorosłym w wieku od 18 do 60 lat, oznaczane metodami SRH i HI są następujące:

	Przeciwciała anty-HA	Badanie V87P12 21 dni po podaniu 2. dawki N=60	Badanie V87P3 21 dni po podaniu 2. dawki N=30	Badanie V87P13 21 dni po podaniu 2. dawki N=197
SRH	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)*	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)**	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Wskaźnik seroprotekcji (95% CI)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Wskaźnik serokonwersji (95% CI)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Współczynnik serokonwersji (95% CI)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* w badaniu metodą SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** średnia geometryczna SRH

° w badaniu metodą HI ≥ 40

°° średnia geometryczna HI

Wskaźniki seroprotekcji oraz serokonwersji przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/05 oznaczone w trzech badaniach klinicznych (wskazanych w tabeli powyżej) metodą MN, wynoszą odpowiednio 10% (2-27) do 39% (32-46) oraz 10% (2-27) do 36% (29-43). GMR przeciwko szczepowi A/turkey/Turkey/05 oznaczony metodą MN wynosi od 1,59 do 2,95.

b) Dawka przypominająca przedłużająca pamięć immunologiczną

Pojedyncza dawka szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) wywołała silną i gwałtowną reakcję serologiczną u osób zaszczepionych 6 do 8 lat wcześniej dwiema dawkami szczepionki zastępczej H5N o tym samym składzie co Prepandemic Influenza vaccine (H5N1)

(surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, jednak przy użyciu szczepu H5N3.

c) Badania nad różnymi kalendarzami szczepień

W trakcie badań klinicznych nad 4 różnymi kalendarzami szczepień, podczas których 240 badanych w wieku od 18 do 60 lat drugą dawkę szczepionki podawano po 1, 2, 3 lub 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, kryteria CHMP oznaczane metodą SRH zostały spełnione we wszystkich grupach po upływie 3 tygodni od podania 2. dawki szczepionki. Reakcja immunologiczna w grupie, która otrzymała 2. dawkę szczepionki tydzień po podaniu pierwszej dawki była słabsza, natomiast w grupach, w których drugą dawkę podano po dłuższym czasie – silniejsza.

- Dostępne dane z badań u dzieci

Podczas badania klinicznego (badanie V87P6) 471 dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podano szczepionkę H5N1 z adiuwantem MF59C.1. Dwie dawki szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics podano w odstępie trzech tygodni, natomiast trzecia dawkę podano po upływie 12 miesięcy od podania pierwszej dawki. Po 3 tygodniach od podania 2. dawki (dzień 43) we wszystkich grupach wiekowych (tzn. 3-35 miesięcy, 3-8 lat i 9-17 lat) uzyskano najwyższy poziom przeciwciał przeciwko (A/Vietnam/1194/2004), oznaczony metodami SRH i HI. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej*. W badaniu tym nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych (SAE).

		Male dzieci (6- <36 miesięcy)	Dzieci (3-<9 lat)	Młodzież (9-<18 lat)
		N=134	N=91	N=89
HI	% SP (95% CI)	97%	97%	89%
	Dzień 43	(92-99)	(91-99)	(80-94)
	GMR	129	117	67
	Dzień 43 – dzień 1	(109-151)	(97-142)	(51-88)
SRH	% SC (95% CI)	97%	97%	89%
	Dzień 43	(92-99)	(91-99)	(80-94)
		N=133	N=91	N=90
	% SP (95% CI)	100%	100%	100%
SRH	Dzień 43	(97-100)	(96-100)	(96-100)
	GMR (95% CI)	16	15	14
	Dzień 43 – dzień 1	(14-18)	(13-17)	(12-16)
	% SC (95% CI)	98%	100%	99%
SRH	Dzień 43	(95-100)	(96-100)	(94-100)

* Z powodu braku kryterium immunogenności CHMP dla dzieci, do oceny danych serologicznych uzyskanych po zaszczepieniu dzieci zastosowano kryterium immunogenności CHMP do oceny szczepionek na grypę sezonową u dorosłych.

Wskaźnik seroprotekcji oznaczany metodą MN przeciwko szczepowi A/Vietnam/1194/2004 wynosi 99% (95% CI: 94-100), wskaźnik serokonwersji – od 97% (95% CI: 91-99) do 99% (95% CI: 96-100), a GMR – od 29 (95% CI: 25-35) do 50 (95% CI: 44-58).

Europejska Agencja leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań czynnego uodpornienia przeciwko podtypowi H5N1 wirusa grypy typu A przy użyciu szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) u jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży. Więcej informacji na temat stosowania leku u dzieci znajduje się w punkcie 4.2.

Informacje z badań nieklinicznych

Zdolność szczepionki do indukowania odporności przeciw szczepom homologicznym i heterologicznym oceniana była w badaniach nieklinicznych na fretkach. Przetestowano szczepionkę Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics zawierającą HA ze szczepu A/Vietnam/1194/2004 (homologiczny do szczepu prowokującego) oraz szczepionkę H5N1 podobną do szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics zawierającą hemaglutyninę ze szczepu podobnego do A/turkey/Turkey/1/2005 (heterologicznego do szczepu prowokującego). Grupom składającym się z 8 fretek podano jedną (dzień 21) lub dwie (dni 0 i 21) dawki szczepionki zawierające 3,75 lub 7,5 mikrograma antygeny. Zwierzętom z grupy kontrolnej podano sam adiuwant. W 42 dniu zwierzęta zostały narażone na zakażenie drogą donosową śmiertelną dawką wirusa A/Vietnam/1203/04. Zwierzęta obserwowano przez 16 – 17 dni od zarażenia w celu umożliwienia pełnej oceny postępów choroby, w tym czasu wystąpienia symptomów, śmiertelności oraz przeżywalności.

Wszystkie zwierzęta (100%), które otrzymały 2 dawki, oraz 94% zwierząt, które otrzymały jedną dawkę szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, uzyskało ochronę przed wirusem. Ochronę przed wirusem heterologicznym do szczepu szczepionkowego uzyskało także 87% zwierząt, którym podano 2 dawki szczepionki, oraz 56% zwierząt, którym podano jedną dawkę szczepionki. Wszystkie zwierzęta z grupy kontrolnej padły w ciągu 7 dni po zakażeniu wirusem. Zaszczepione zwierzęta przeżyły zakażenie śmiertelną dawką wirusa homologicznego i heterologicznego do szczepu szczepionkowego.

W podobnym badaniu zwierzęta zostały narażone na zakażenie drogą donosową około 4 miesięcy po podaniu drugiej dawki szczepionki zawierającej 3,75 lub 7,5 mikrograma antygeny. W badaniu tym 100% zwierząt uzyskało ochronę przed dawką wirusa homologicznego, a 81% uzyskało ochronę przed dawką wirusa heterologicznego. Zaszczepione zwierzęta przeżyły zakażenie śmiertelną dawką wirusa, nawet jeśli poziom przeciwciał oznaczany metodą HI był niski lub niemożliwy do wykrycia.

Zbadano również skuteczność szczepionki w przypadku zarażenia heterologicznym wirusem A/Indonesia/5/05. Grupom składającym się z 6 fretek podano jedną (dzień 21) dawkę zawierającą 3,75 mikrograma antygeny lub dwie (dni 0 i 21) dawki szczepionki zawierające 1,0 lub 3,75 mikrograma antygeny (A/Vietnam/1194/2004). W 49. dniu zwierzętom podano drogą dotchawiczą śmiertelną dawkę wirusa. 92% zwierząt, którym podano dwie dawki, oraz 50% zwierząt, którym podano jedną dawkę szczepionki, uzyskało ochronę przed wirusem A/Indonesia/5/05. Uszkodzenia płuc w grupie szczepionej były mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej z samym adiuwantem. Zmniejszone były także wydzielanie wirusa oraz poziom wirusa w płucach, co wskazuje na zmniejszenie ryzyka zakażenia wirusem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z badań szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics oraz sezonowej szczepionki z adiuwantem MF59C.1, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, tolerancji lokalnej, płodności samic oraz toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój (do końca okresu laktacji), nie wskazują na występowanie szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Potasu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Disodu fosforan dwuwodny
Magnezu chlorek sześciowodny
Wapnia chlorek dwuwodny
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy
Woda do wstrzykiwań

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml w ampułkostrzykawce (ze szkła typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa).

Dostępne są opakowania zawierające 1 lub 10 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem wzrokowo sprawdzić zawiesinę. W przypadku zaobserwowania obcych cząstek bądź zmiany wyglądu fizycznego szczepionkę należy wyrzucić.

Przed użyciem szczepionkę należy ogrzać do temperatury pokojowej. Delikatnie wstrząsnąć przed podaniem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1

Siena, Włochy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/657/001-002.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 listopada 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

.....

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

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

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena
Włochy

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Włochy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Włochy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dopuszczenia do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 3 planu zarządzania ryzykiem (RMP – Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;

- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR)

Składanie okresowych raportów bezpieczeństwa w przypadku stosowania szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics podczas pandemii grypy:

Podczas pandemii częstość składania okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego określona w artykule 24 Dyrektywy (WE) nr 726/2004 nie będzie odpowiednia do monitorowania bezpieczeństwa szczepionki pandemicznej, dla której wysokie poziomy ekspozycji są oczekiwane w ciągu krótkiego okresu czasu. Taka sytuacja wymaga szybkiego podawania do wiadomości informacji o bezpieczeństwie, które mogą mieć bardzo ważne konsekwencje dla rozważenia ryzyka i korzyści podczas pandemii. Szybka analiza sumarycznych informacji o bezpieczeństwie w świetle stopnia ekspozycji będzie miało zasadnicze znaczenie dla decyzji prawnych oraz ochrony populacji, która ma być poddana szczepieniu. Ponadto podczas pandemii środki potrzebne do wnikliwej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) w kształcie zdefiniowanym w tomie 9a wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej (Rules Governing Medicinal Product in the European Union) mogą być nieodpowiednie do szybkiej identyfikacji nowej kwestii bezpieczeństwa.

W rezultacie niezwłocznie po ogłoszeniu pandemii oraz zastosowaniu szczepionki przeciw grypie podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR) w formie i z częstotliwością określoną w dokumencie „CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context” (EMA/49993/2008) wraz z kolejnymi uaktualnieniami.

Oficjalne zwolnienie serii: zgodnie z artykułem 114 dyrektywy 2001/83/WE z poprawkami, oficjalne zwolnienie serii zostanie przeprowadzone przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Prepandemiczna szczepionka przeciw grypie H5N1 (antygen powierzchniowy), inaktywowana, z adiuwantem.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna dawka 0,5 ml zawiera: **Substancje czynne:** antygeny powierzchniowe wirusa grypy (hemaglutynina i neuraminidaza), namnażanego w zarodkach kurzych, szczepu:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) – podobny, zastosowany szczep (NIBRG-14) 7,5 mikrograma hemaglutyniny

Adiuwant: MF59C.1 – olej zawierający skwalen, polisorbat 80 i trioleinian sorbitanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Potasu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Disodu fosforan dwuwodny
Magnezu chlorek sześciowodny
Wapnia chlorek dwuwodny
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 dawka /0,5 ml w ampułkostrzykawce

10 dawek po 0,5 ml w ampułkostrzykawkach

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania domięśniowego w mięsień naramienny.

Ostrzeżenie: Nie wstrzykiwać donaczyniowo lub śródskórnio.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przed użyciem szczepionkę należy ogrzać do temperatury pokojowej. Delikatnie wstrząsnąć przed podaniem.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina 1
Siena, Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/657/001 1 strzykawki wstępnie napełnione
EU/1/10/657/002 10 strzykawki wstępnie napełnione

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics, do wstrzykiwań
Szczepionka przeciwko grypie H5N1
Do podawania domięśniowego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Delikatnie wstrząsnąć przed podaniem.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

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

0,5 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce.
Novartis V&D S.r.l. – Włochy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics zawiesina do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce.

Prepandemiczna szczepionka przeciw grypie H5N1 (antygen powierzchniowy), inaktywowana, z adiuwantem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem pierwszej dawki szczepionki.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarzki, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
3. Jak podawana jest szczepionka Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
6. Inne informacje

1. CO TO JEST PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics jest szczepionką przeznaczoną dla osób dorosłych (od 18 do 60 lat) i w podeszłym wieku (powyżej 60 lat). Należy ją stosować w celu zapobiegania grypie wywoływanej wirusem typu H5N1 przed lub podczas oficjalnie ogłoszonej pandemii.

Grypa pandemiczna to rodzaj występującej co kilkadziesiąt lat grypy, która rozprzestrzenia się bardzo szybko i obejmuje większość krajów i regionów świata. Objawy grypy pandemicznej są podobne objawów zwykłej grypy, jednak zwykle przebieg choroby jest cięższy.

Po podaniu szczepionki, układ immunologiczny (system obronny organizmu) osoby zaszczepionej zacznie wytwarzać własną odporność (przeciwciała) przeciwko chorobie. Żaden ze składników szczepionki nie może wywołać grypy.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics może nie chronić w pełni wszystkich zaszczepionych osób.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM SZCZEPIONKI PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Nie stosować szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics:

- Jeśli u pacjenta wystąpiła nagła, zagrażająca życiu reakcja uczuleniowa na którykolwiek ze składników szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (składniki te są wymienione na końcu tej ulotki) lub dowolną substancję, która może znajdować się w szczepionce w śladowych ilościach: jaja oraz białko kurze, albumina jaja kurzego, formaldehyd, siarczan kanamycyny i neomycyny (antybiotyki) lub bromek cetylotrimetyloamoniowy (CTAB). Objawy reakcji nadwrażliwości mogą obejmować swędzącą wysypkę, płytki oddech, obrzęk twarzy lub języka. W przypadku pandemii może być jednak wskazane podanie szczepionki, pod warunkiem że będzie zapewniony dostęp i możliwość natychmiastowego zastosowania sprzętu do reanimacji w razie wystąpienia reakcji alergicznej.

W razie wątpliwości przed przyjęciem szczepionki należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując szczepionkę Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics:

- Jeśli u pacjenta wystąpiła dowolna reakcja alergiczna, inna niż nagła, zagrażająca życiu reakcja nadwrażliwości na jakikolwiek składnik szczepionki, na jaja i białko kurze, albuminę jaja kurzego, formaldehyd, siarczan kanamycyny i neomycyny (antybiotyki) lub bromek cetylotrimetyloamoniowy (CTAB) (patrz punkt 6. „Inne informacje”).
- Jeśli u pacjenta występuje ostra infekcja z wysoką temperaturą (powyżej 38°C). W przypadku takich objawów szczepienie zostaje zazwyczaj przełożone do momentu uzyskania poprawy stanu zdrowia. Łagodna infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna być przeciwwskazaniem do szczepienia, ale lekarz lub pielęgniarka powinni zdecydować, kiedy możliwe będzie podanie szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.
- Jeśli u pacjenta ma być wykonane badanie krwi w celu wykrycia zakażenia niektórymi rodzajami wirusów. W ciągu pierwszych tygodni po podaniu szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics wyniki takich badań mogą być nieprawidłowe. Należy poinformować lekarza zlecającego takie badanie o niedawnym przyjęciu szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.
- W przypadku niedoboru odporności podanie szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics jest możliwe, jednak należy liczyć się z brakiem ochronnej odpowiedzi immunologicznej.

Jeżeli istnieje jedna z powyższych sytuacji należy **POINFORMOWAĆ LEKARZA LUB PIELĘGNIARKĘ**, ponieważ szczepienie może być niezalecane lub należy je odłożyć na późniejszy termin.

Jeśli wystąpi krwawienie lub siniaczenie, należy o tym powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarcze.

Stosowanie szczepionki z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarcze o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, jak również o niedawnym przyjęciu innej szczepionki.

Z uzyskanych danych dotyczących osób dorosłych wynika, że Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics można stosować jednocześnie ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej (bez adiuwantów). W takim przypadku obie szczepionki należy podawać w przeciwległe ramiona. W takich przypadkach działania niepożądane mogą być nasilone.

Ciąża i karmienie piersią

Istnieją ograniczone dane dotyczące kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie badań klinicznych nad szczepionką Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Przed podaniem szczepionki kobiecie ciężarnej lub karmiącej lekarz powinien rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia. Należy poinformować lekarza o istniejącej, domniemanej lub planowanej ciąży. Należy omówić z lekarzem konieczność przyjęcia szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią i stosować się do jego zaleceń.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics

Ponieważ produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) w przeliczeniu na dawkę 0,5 ml, przyjmuje się zatem, że nie zawiera sodu ani potasu.

3. JAK PODAWANA JEST SZCZEPIONKA PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Szczepionkę zgodnie z oficjalnymi zaleceniami poda lekarz lub pielęgniarz. Szczepionka zostanie wstrzyknięta w mięsień w górnej części ramienia (mięsień naramienny). Szczepionki w żadnym wypadku nie wolno podawać dożylnie.

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (18 lat i powyżej):

Zostanie podana dawka 0,5 ml szczepionki. Drugą dawkę szczepionki (0,5 ml) należy podać po upływie co najmniej 3 tygodni.

Dane dotyczące stosowania u osób w wieku powyżej 70 lat są ograniczone.

Stosowanie u dzieci

Dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat są ograniczone.

Przed podaniem wzrokowo sprawdzić zawiesinę. W przypadku zaobserwowania obcych cząstek bądź zmiany wyglądu fizycznego szczepionkę należy wyrzucić.

Przed użyciem szczepionkę należy ogrzać do temperatury pokojowej. Delikatnie wstrząsnąć przed podaniem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

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

Badania kliniczne dotyczące szczepionki wykazały, że większość działań niepożądanych była łagodna i krótkotrwała. Działania niepożądane są zazwyczaj zbliżone do tych, które występują w przypadku szczepienia przeciwko grypie sezonowej.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymieniono według następującej konwencji:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 zaszczepionych)

Często (występują u 1 do 10 na 100 zaszczepionych)

Niezbyt często (występują u 1 do 10 osób na 1000 zaszczepionych)

Rzadko (występują u 1 do 10 osób na 10 000 zaszczepionych)

Bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 osoby na 10 000 zaszczepionych)

Wymienione niżej działania niepożądane wystąpiły po podaniu szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics podczas badań klinicznych z udziałem dorosłych, w tym osób w podeszłym wieku.

Bardzo często:

Ból, stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, bóle mięśni, ból głowy, pocenie się, zmęczenie.

Często:

Siniak w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, nudności, złe samopoczucie i dreszcze.

Niezbyt często:

Objawy grypopodobne.

Rzadko:

Drgawki, obrzęk oczu i reakcja anafilaktyczna.

Reakcje te zazwyczaj ustępują bez leczenia w ciągu 1 do 2 dni. Jeżeli objawy te nie ustępują, należy SKONSULTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych z udziałem dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat)

Przeprowadzono badanie kliniczne dotyczące tej samej szczepionki u dzieci. Do najczęściej zgłaszanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych w grupie wiekowej 6 – 35 miesięcy były zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, bóle mięśni, drażliwość i nietypowa płaczliwość. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami w grupie 36 miesięcy – 17 lat były ból, bóle głowy i uczucie zmęczenia.

Inne rzadko występujące działania niepożądane zaobserwowane po podaniu:

Wymienione poniżej działania niepożądane wystąpiły w ciągu kilku dni lub tygodni po podaniu szczepionki Focetria przeciwko grypie H1N1v.

Uogólnione reakcje skórne, w tym świąd, pokrzywka, wysypka lub obrzęk skóry i błon śluzowych.

Zaburzenia jelitowe, np. nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka.

Ból głowy, zawroty głowy, senność, omdlenia.

Zaburzenia neurologiczne, np. silny pulsujący lub przeszywający ból wzdłuż jednego lub wielu nerwów, mrowienie, drgawki i zapalenie nerwów.

Powiększenie węzłów chłonnych, kołatania serca, osłabienie, bóle kończyn i kaszel.

Reakcje alergiczne z możliwością wystąpienia duszności, świszczącego oddechu, obrzęku gardła lub prowadzące do niebezpiecznego spadku ciśnienia krwi, które może prowadzić do wstrząsu, jeśli nie jest stosowane odpowiednie leczenie. Lekarze są świadomi tego ryzyka i są przygotowani do leczenia w nagłych wypadkach.

Dane z badań dzieci i młodzieży wskazują na niewielkie zmniejszenie działań niepożądanych po podaniu 2. dawki szczepionki, bez zwiększenia częstości występowania gorączki.

Ponadto wymienione poniżej działania niepożądane wystąpiły w ciągu dni lub tygodni po rutynowym, corocznym podaniu szczepionek zapobiegających infekcji wirusem grypy. Te działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics.

Mała liczba płytek we krwi, co może prowadzić do krwawień lub siniaków.

Zapalenie naczyń (zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą, ból stawów i chorobę nerek) oraz rumień wielopostaciowy wysiękowy (rodzaj reakcji alergicznej występującej po podaniu leku, w wyniku infekcji czy choroby).

Zaburzenia neurologiczne takie jak zapalenie mózgu i rdzenia (zapalenie ośrodkowego układu nerwowego) czy rodzaj porażenia znany jako zespół Guillain-Barre.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z objawów niepożądanych należy natychmiast powiadomić lekarza.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ SZCZEPIONKĘ PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera szczepionka PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

– Substancja czynna:

Antygeny powierzchniowe wirusa grypy (hemaglutynina i neuraminidaza)* szczepu:
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) – podobny, zastosowany szczep (NIBRG-14) 7,5 mikrograma**
na dawkę 0,5 ml

* namnożony w zarodkach kurzych

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny

- Adiuwant MF59C.1:
Dawka szczepionki (0,5 ml) zawiera 9,75 mg skwalenu, 1,175 mg polisorbatu 80 i 1,175 mg trioleinianu sorbitanu.
- Inne składniki:
Innymi składnikami szczepionki są: sodu chlorek, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu fosforanu dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, wapnia chlorek dwuwodny, sodu cytrynian, kwas cytrynowy, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda szczepionka Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics i co zawiera opakowanie

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics jest zawiesiną do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Zawiesina jest mlecznobiałym płynem.

Szczepionka dostarczana jest w gotowej do użytku ampułkostrzykawce zawierającej pojedynczą dawkę 0,5 ml do wstrzyknięcia.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Włochy

Wytwórca

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia
Sovicille (SI), Włochy

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tej szczepionce jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych: <http://www.ema.europa.eu>.