

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pumarix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z adiuwantem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po zmieszaniu, 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy zawierający antygen* odpowiadający:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) zastosowany szczep podobny (PR8-IBCDC-RG2) mikrograma**	3,75
--	------

* namnażany w zarodkach kurzych

** hemaglutynina

Szczepionka odpowiada zaleceniom WHO i decyzji UE dotyczącym pandemii.

Adiuwant AS03 zawierający skwalen (10,69 miligrama), DL- α - tokoferol (11,86 miligrama) i polisorbat 80 (4,86 miligrama).

Po zmieszaniu 1 fiołki zawiesiny z 1 fiołką emulsji powstaje opakowanie wielodawkowe. Liczba dawek na fiołkę patrz punkt 6.5.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: szczepionka zawiera 5 mikrogramów tiomersalu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań.

Zawiesina jest półprzezroczystą do białawej, opalizującą zawiesiną, która może tworzyć lekki osad. Emulsja jest białawym, jednorodnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka grypy w sytuacji oficjalnie ogłoszonej pandemii (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Pandemiczna szczepionka przeciw grypie powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli w wieku od 18 lat:

Jedna dawka 0,5 ml w wybranym dniu.

Drugą dawkę 0,5 ml należy podać co najmniej trzy tygodnie po pierwszej dawce.

Osoby szczepione wcześniej jedną lub dwiema dawkami szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej hemaglutyninę pochodzącą z innego kladu tych samych podtypów wirusa co wirus grypy powodujący pandemię.

Dorośli w wieku od 18 lat: jedna dawka 0,5 ml w wybranym dniu.

Dzieci i młodzież

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności uzyskane po podaniu w tej grupie wiekowej szczepionki z adiuwantem AS03, zawierającej 3,75 µg hemaglutyniny (HA) pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) wyprodukowanego z użyciem innego procesu oraz po podaniu połowy dawki tej samej szczepionki (tj. 1,875 µg HA oraz połowy objętości adiuwantu AS03) w dniach 0 i 21 dzieciom w wieku od 3 do 9 lat. Patrz punkty 4.8 i 5.1..

Bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki Pumarix u dzieci w wieku poniżej 3 lat oraz u dzieci i nastolatków w wieku od 10 do 17 lat nie została ustalona. Brak danych.

W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.1.

Zaleca się, aby osoby, które otrzymują pierwszą dawkę szczepionki Pumarix, zakończyły cykl szczepienia również szczepionką Pumarix.

Sposób podawania

Szczepienie należy wykonywać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe, najlepiej w mięsień naramienny lub w przednio-boczną część uda (zależnie od masy mięśnia).

W celu uzyskania informacji dotyczącej zmieszania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Wcześniejsze występowanie reakcji anafilaktycznej (tzn. zagrażającej życiu) po którymkolwiek ze składników lub śladowych ilościach zanieczyszczeń (np. białko jaj, białko kurze, owalbumina, formaldehyd, dezoksycholan sodu) zawartych w szczepionce. Jednak w warunkach pandemii, podanie szczepionki może być mimo wszystko wskazane pod warunkiem, że sprzęt do resuscytacji jest łatwo dostępny w razie potrzeby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność przy podawaniu szczepionki osobom ze znaną nadwrażliwością (inną niż reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1, tiomersal lub zanieczyszczenia (białko jaj, białko kurze, owalbuminę, formaldehyd, dezoksycholan sodu).

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w formie iniekcji, należy zapewnić możliwość natychmiastowego leczenia i nadzoru medycznego w razie rzadko występującej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

U pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją szczepienie należy przełożyć, jeśli pozwala na to sytuacja w czasie pandemii.

Szczepionki Pumarix nie wolno w żadnym wypadku podawać donaczyniowo. Nie ma danych dotyczących podania podskórnego, dlatego pracownicy ochrony zdrowia powinni ocenić korzyści i potencjalne ryzyko wynikające z podawania szczepionki osobom ze stwierdzoną trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krwi, które mogłyby stanowić przeciwwskazanie do podania domięśniowego, o ile potencjalna korzyść przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionek z adiuwantem AS03 przed lub po innych typach szczepionek przeciw grypie przeznaczonych do stosowania prepanemicznego lub w czasie pandemii.

Odpowiedź poszczepienna u pacjentów z endogenną lub jatrogenną immunosupresją może być osłabiona.

Ochronna odpowiedź immunologiczna może nie wystąpić u wszystkich zaszczepionych (patrz punkt 5.1).

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ułucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat, które otrzymały dwie dawki innej szczepionki pandemicznej przeciw grypie (H5N1, produkowana w Dreźnie, Niemcy) wskazują na wzrost częstości występowania gorączki (temperatura mierzona pod pachą $\geq 38^{\circ}\text{C}$) po podaniu drugiej dawki. Dlatego też u małych dzieci (np. w wieku do około 6 lat) po podaniu szczepionki zaleca się monitorowanie temperatury ciała i podjęcie działań w celu obniżenia gorączki (takich jak leczenie przeciwgorączkowe w przypadkach uzasadnionych klinicznie).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego podania szczepionki Pumarix z innymi szczepionkami. Jeśli jednak jednoczesne zastosowanie innej szczepionki jest rozważane, szczepienia należy wykonać w różne kończyny. Trzeba zaznaczyć, że w takim przypadku działania niepożądane mogą być nasilone.

Odpowiedź immunologiczna może być osłabiona, jeśli pacjent jest leczony lekami immunosupresyjnymi.

Po szczepieniu przeciw grypie mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych przeprowadzonych metodą ELISA na obecność przeciwciał przeciw ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności-1 (HIV-1), wirusowi zapalenia wątroby typu C, a szczególnie przeciw HTLV-1. W takich przypadkach wynik otrzymany metodą Western Blot jest negatywny. Przejściowe występowanie fałszywie dodatnich wyników może być spowodowane obecnością przeciwciał IgM wytwarzanych po podaniu szczepionki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Aktualnie brak jest danych dotyczących stosowania szczepionki Pumarix w okresie ciąży.

Szczepionka z adiuwantem AS03 zawierająca hemaglutyninę (HA) pochodzącą z wariantu szczepu H1N1v została podana kobietom w każdym tryestrze ciąży. Informacje dotyczące rozwiązania ciąży pochodzące od więcej niż 200 000 kobiet, które zostały zaszczepione w czasie ciąży, są obecnie ograniczone. Nie było dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko niepomyślnego rozwiązania w przypadku ponad 100 ciąż, które były monitorowane w badaniu klinicznym.

Badania na zwierzętach przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Pumarix nie potwierdzają toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Dane pochodzące od ciężarnych kobiet, które zaszczepiono inną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu nie wskazują na występowanie zniekształceń oraz toksycznego wpływu na płód lub rozwój pourodzeniowy.

Zastosowanie szczepionki Pumarix w czasie ciąży może zostać rozważone, jeżeli uważa się je za konieczne, biorąc pod uwagę oficjalne zalecenia.

Karmienie piersią

Szczepionkę Pumarix można stosować u kobiet w okresie laktacji.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane” mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych oceniono częstość występowania działań niepożądanych u około 4500 osób w wieku 18 lat i starszych, które otrzymały szczepionkę Pumarix lub placebo.

U osób w wieku od 18 do 64 lat, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były ból w miejscu wstrzyknięcia (80,5%), ból mięśni (37,2%), zmęczenie (25,2%), ból głowy (25,1%), bóle stawów (17,7%) oraz dreszcze (11,1%).

U osób w wieku > 64 lat, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były ból w miejscu wstrzyknięcia (58%), ból mięśni (19,7%), zmęczenie (13,5%), ból głowy (12,4%) oraz bóle stawów (10,3%).

Lista działań niepożądanych

Zgłaszane działania niepożądane wymienione są według następujących częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Poniżej podane są działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych ze szczepionką modelową „mock-up vaccine” (więcej informacji na temat szczepionek modelowych, patrz punkt 5.1)

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: limfadenopatia

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, parastezje

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka

Niezbyt często: ból brzucha, wymioty, niestrawność, dolegliwości żołądkowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wzmożona potliwość

Niezbyt często: świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów, bóle mięśni

Niezbyt często: ból pleców, zeszywnienie mięśniowo-szkieletowe, ból szyi, skurcze mięśni, ból kończyn

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie

Często: zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze

Niezbyt często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak zasinienie, stwardnienie, świąd, zwiększenie ciepłoty), osłabienie, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie

Nie ma danych dotyczących podawania szczepionki Pumarix pochodzących z monitorowania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu.

Poza działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu do obrotu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75µg HA pochodzącej z A/California/7/2009 (H1N1) zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego

Anafilaksja, reakcje alergiczne

Zaburzenia układu nerwowego

Drgawki gorączkowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obrzęk naczynioruchowy, uogólnione reakcje skórne, pokrzywka

W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania sezonowych triwalentnych szczepionek przeciw grypie zaobserwowano również następujące działania niepożądane:

Rzadko:

Neuralgia, przejściowa trombocytopenia

Bardzo rzadko:

Zapalenie naczyń krwionośnych z przejściowym zajęciem nerek

Choroby neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu i zespół Guillain-Barré.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym (D-H5N1-009) oceniano reaktogenność u dzieci w wieku od 3 do 5 lat oraz od 6 do 9 lat, które w odstępie 21 dni otrzymały dwie dawki podawane osobom dorosłym (tj. 0,5 ml) lub dwukrotnie połowę dawki podawanej osobom dorosłym (tj. 0,25 ml) innej szczepionki pandemicznej przeciw grypie (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 produkowanej w Dreźnie, Niemcy).

Częstość występowania działań niepożądanych o charakterze miejscowym i ogólnym na dawkę obserwowana w grupie dzieci, które otrzymały dwie dawki podawane osobom dorosłym (0,5 ml) była wyższa niż obserwowana w grupie dzieci, którym podano dwukrotnie połowę dawki podawanej osobom dorosłym (0,25 ml), z wyjątkiem zaczerwienienia u dzieci w wieku od 6 do 9 lat. Podanie drugiej połowy dawki dla osób dorosłych lub drugiej dawki dla osób dorosłych nie spowodowało zwiększenia reaktogenności, z wyjątkiem występowania zaburzeń ogólnych, które pojawiały się częściej po podaniu drugiej dawki, co szczególnie dotyczyło częstości występowania gorączki u dzieci w wieku < 6 lat. Częstość działań niepożądanych na dawkę przedstawiono poniżej:

Działanie niepożądane	3-5 lat		6-9 lat	
	Połowa dawki podawanej osobom dorosłym	Dawka podawana osobom dorosłym	Połowa dawki podawanej osobom dorosłym	Dawka podawana osobom dorosłym
Stwardnienie	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Ból	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Zaczerwienienie	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Obrzęk	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Gorączka (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Gorączka (>39°C)				
- częstość na dawkę	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- częstość na osobę	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Senność	7,9%	13,4%	Nd	Nd
Rozdrażnienie	7,9%	18,6%	Nd	Nd
Utrata apetytu	6,9%	16,5%	Nd	Nd
Dreszcze	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

Nd – nie dotyczy

W innych badaniach klinicznych, w których dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podawano inną szczepionkę pandemiczną przeciw grypie (H5N1 A/Indonesia/05/2005 produkowaną w Dreźnie, Niemcy), po podaniu drugiej dawki u dzieci w wieku poniżej 6 lat zaobserwowano wzrost częstości występowania niektórych działań niepożądanych (w tym bolesności w miejscu podania, zaczerwienienia i gorączki).

Ten produkt leczniczy zawiera tiomersal (związek organiczny rtęci) jako środek konserwujący, co może prowadzić do wystąpienia reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciw grypie, kod ATC: J07BB02

Rezultat działania farmakodynamicznego

Poniższy punkt zawiera wyniki badań klinicznych szczepionek modelowych („mock-up” vaccines).

Szczepionki modelowe („mock-up”) zawierają antygeny wirusa grypy różniące się od obecnie krążących w środowisku antygenów wirusa grypy. Antygeny te można uznać za „nowe”, symulujące sytuację, w której populacja docelowa, która ma być zaszczepiona, nie miała kontaktu z tego typu antygenem. Dane uzyskane z badań ze szczepionką modelową („mock-up”) będą odnosić się również do strategii szczepienia, która prawdopodobnie zostanie zastosowana w przypadku szczepionki stosowanej w warunkach pandemii: dane kliniczne dotyczące immunogenności, bezpieczeństwa i reaktogenności uzyskane dla szczepionek modelowych są istotne w odniesieniu do szczepionek, które będą podawane w czasie pandemii.

Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005 (H5N1)

Osoby dorosłe

W badaniach klinicznych obejmujących osoby w wieku 18 lat i starsze oceniano immunogenność szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Indonesia/5/2005, podawanej według schematu 0,21 dni.

W badaniu zgodności (Q-Pan-H5N1-002), wytwarzanie przeciwciał anty-hemaglutyninowych (anty-HA), 21 dni oraz 6 miesięcy po podaniu drugiej dawki, wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005			
	18-60 lat		>60 lat	
	Dzień 42 N=1,488	Dzień 180 N=353	Dzień 42 N=479	Dzień 180 N=104
Wskaźnik seroprotekcji ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Wskaźnik serokonwersji ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Współczynnik serokonwersji ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

21 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki, 94% osób w wieku 18-60 lat oraz 80,4% osób w wieku >60 lat uzyskało czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących przeciwko A/Indonesia/5/2005 w surowicy. W dniu 42, 100% osób w wieku 18-60 lat oraz 96,4% osób w wieku >60 lat uzyskało miana przeciwciał neutralizujących na poziomie przynajmniej 1:80.

W innym badaniu klinicznym (Q-Pan-H5N1-001), wytwarzanie przeciwciał anty-hemaglutyninowych (anty-HA) u osób w wieku od 19-64 lat wyglądało następująco:

przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Indonesia/5/2005		
	Dzień 21 N=145	Dzień 42 N=145	Dzień 180 N=141
Wskaźnik seroprotekcji ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Wskaźnik serokonwersji ²	42,1%	97,2%	54,6%
Współczynnik	4,5	92,9	5,6

serokonwersji ³			
----------------------------	--	--	--

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących w surowicy przeciwko A/Indonesia/5/2005 został osiągnięty u 76,6% osób w dniu 21, 97,9% osób w dniu 42 oraz u 91,5% w dniu 180. U 100% osób miana przeciwciał były na poziomie przynajmniej 1:80 w dniach 42 i 180.

Podawanie szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) wytworzonego w innym procesie produkcyjnym.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-009, -023) dzieci w wieku 3 do 5 lat oraz 6 do 9 lat otrzymały dwie dawki podawane osobom dorosłym (0,5 ml) lub dwukrotnie połowę dawki podawanej osobom dorosłym (0,25 ml) szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) w dniach 0 i 21. W dniu 42 oraz 6 miesięcy od podania drugiej dawki, wytwarzanie przeciwciał anty-HA wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004							
	3 do 5 lat				6 do 9 lat			
	Dzień 42		Dzień 180		Dzień 42		Dzień 180	
	Połowa dawki N=49	Pełna dawka N=44	Połowa dawki N=50	Pełna dawka N=29	Połowa dawki N=43	Pełna dawka N=43	Połowa dawki N=44	Pełna dawka N=41
Wskaźnik seroprotekcji ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Wskaźnik serokonwersji ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Współczynnik serokonwersji ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

²wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Znaczenie kliniczne miana zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$ u dzieci jest nieznane.

W 42 dniu, wytwarzanie przeciwciał neutralizujących wyglądało następująco:

Przeciwciała neutralizujące w surowicy	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004			
	21 dni po drugiej dawce			
	3 do 5 lat		6 do 9 lat	
	Połowa dawki N=47	Pełna dawka N=42	Połowa dawki N=42	Pełna dawka N=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Wskaźnik serokonwersji ²	95,6%	97,4%	100%	100%

$\geq 1:80^3$	100%	100%	100%	100%
---------------	------	------	------	------

¹ Średnie geometryczne miano

² Czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących w surowicy

³ % osób osiągających miano przeciwciał neutralizujących w surowicy przynajmniej 1:80

Europejska Agencja ds. Leków odroczyła zobowiązanie do przedstawienia wyników badań ze szczepionką Pumarix w jednej lub więcej części populacji pediatrycznej z infekcją grypową spowodowaną przez szczep grypy zawarty w szczepionce lub spokrewniony ze szczepem zawartym w szczepionce. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji o zastosowaniu szczepionki w obrębie populacji pediatrycznej.

Ochrona krzyżowa uzyskiwana po zastosowaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Indonesia/5/2005 (H5N1):

W badaniu zgodności (Q-Pan-H5N1-002), czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących w surowicy przeciwko A/Vietnam/1194/2004 wystąpił w dniu 42 u 65,5% osób w wieku 18-60 lat oraz u 24,1% osób w wieku >60 lat. Miana przeciwciał na poziomie przynajmniej 1:80 zostały osiągnięte u osób w wieku od 18-60 lat u 92,6% osób w wieku >60 lat.

W innym badaniu klinicznym (Q-Pan-H5N1-001), wytwarzanie przeciwciał anty-HA przeciw A/Vietnam/1194/2004 po podaniu szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Indonesia/5/2005 wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Odpowiedź immunologiczna na A/Vietnam/1194/2004		
	Dzień 21 N=145	Dzień 42 N=145	Dzień 180 N=141
Wskaźnik seroprotekcji ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Wskaźnik serokonwersji ²	13,1%	62,1%	9,2%
Współczynnik serokonwersji ³	1,9	7,6	1,7

¹ wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

² wskaźnik serokonwersji: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³ współczynnik serokonwersji: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Czterokrotny wzrost mian przeciwciał neutralizujących w surowicy przeciw A/Vietnam/1194/2004 osiągnięto u 44,7% osób w dniu 21, u 53,2% osób w dniu 42 oraz u 85,1% w dniu 180. Miana przeciwciał na poziomie przynajmniej 1:80 osiągnięte zostały u 95,7% osób w dniach 21 i 42 oraz u 85,1% osób w dniu 180.

Jedna dawka szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Indonesia/05/2005 wytworzonej w innym procesie produkcyjnym, podanej po jednej lub dwóch dawkach szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2001 wytworzonej w innym procesie produkcyjnym.

W badaniu klinicznym (D-Pan-H5N1-012) osoby w wieku 18-60 lat otrzymały dawkę szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 lub z A/Indonesia/05/2005 wytworzonej w innym procesie produkcyjnym podaną po uprzednim szczepieniu jedną lub dwiema dawkami szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 w dniu 0 lub odpowiednio w dniach 0 i 21. Wytwarzanie przeciwciał anty-HA wyglądało następująco:

Przeciwciała anty-HA	Przeciwko A/Vietnam 21 dni po dawce przypominającej z A/Vietnam	Przeciwko A/Indonesia 21 dni po dawce przypominającej z A/Indonesia
----------------------	---	---

	N=46		N=49	
	Po szczepieniu pierwotnym 1 dawką	Po szczepieniu pierwotnym 2 dawkami	Po szczepieniu pierwotnym 1 dawką	Po szczepieniu pierwotnym 2 dawkami
Wskaźnik seroprotekcji ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Wskaźnik serokonwersji po dawce przypominającej ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Współczynnik serokonwersji po dawce przypominającej ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ wskaźnik seroprotekcji: odsetek osób z mianem zahamowania hemaglutyniny (HI) $\geq 1:40$;

² wskaźnik serokonwersji po dawce przypominającej: odsetek osób, seronegatywnych przed szczepieniem dawką przypominającą, u których uzyskano ochronne miano po szczepieniu $\geq 1:40$, lub osób seropozytywnych przed szczepieniem dawką przypominającą, u których po szczepieniu doszło do czterokrotnego wzrostu miana;

³ współczynnik serokonwersji po dawce przypominającej: stosunek średniej geometrycznej miana (GMT) po szczepieniu do średniej geometrycznej miana (GMT) przed szczepieniem

Bez względu na to, że jedna lub dwie dawki szczepienia pierwotnego zostały podane 6 miesięcy wcześniej, wskaźniki seroprotekcji przeciw A/Indonesia wynosiły 80 % po dawce szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 oraz wskaźniki seroprotekcji przeciw A/Vietnam wynosiły 90% po dawce szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Indonesia/05/2005. Wszystkie zaszczepione osoby osiągnęły miana przeciwciał neutralizujących na poziomie przynajmniej 1:80 przeciwko każdemu ze szczepów, bez względu na typ hemaglutyniny (HA) oraz liczbę poprzednio podanych dawek.

W innym badaniu klinicznym 39 osób w wieku 18-60 otrzymało dawkę szczepionki AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Indonesia/05/2005 czternaście miesięcy po otrzymaniu dwóch dawek szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Vietnam/1194/2004 podanej w dniach 0 i 21. Wskaźnik seroprotekcji przeciwko A/Indonesia 21 dni po szczepieniu przypominającym wynosił 92% oraz 69,2% w dniu 180.

Jedna dawka szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Turkey/Turkey/1/2005 podana po dwóch dawkach szczepionki z adiuwantem AS03 zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z Indonesia/5/2005.

W badaniu klinicznym (Q-Pan-H5N1-010), dawka przypominająca szczepionki z adiuwantem zawierającej 3,75 µg HA pochodzącej z A/Turkey/Turkey/1/2005 została podana 15 miesięcy po szczepieniu pierwotnym. 10 dni po podaniu dawki przypominającej wskaźnik seroprotekcji przeciw A/Turkey/Turkey/1/2005 oraz przeciw A/Indonesia/5/2005 wynosił 99,2% oraz czterdzieści dwa dni po podaniu dawki przypominającej, wskaźnik seroprotekcji przeciw obu szczepom wynosił 98,4%.

Dane z badań nieklinicznych:

Zdolność szczepionki do indukowania odporności na szczepy homologiczne i warianty heterologiczne szczepu zawartego w szczepionce oceniana była w badaniach nieklinicznych z wykorzystaniem A/Indonesia/05/05 na modelu fretek.

- Ekspozycja na homologiczny pandemiczny szczep H5N1 (A/Indonesia/5/05)

W tym eksperymencie, mającym na celu ocenę odporności, fretki (sześć fretek/grupę) immunizowano domięśniowo kandydującą szczepionką zawierającą różne dawki antygenu H5N1 (7,5, 3,8 i 1,9 µg antygenu HA) ze standardową dawką lub połową dawki AS03 jako adiuwantu. Grupy kontrolne

obejmowały fretki immunizowane samym adiuwantem lub szczepionką bez adiuwantu (7,5 mikrograma HA). Fretki immunizowane szczepionką przeciw grypie H5N1 bez adiuwantu nie były chronione przed zgonem i obserwowano u nich podobne obciążenie wirusem w płucach i stopień wydzielania wirusa do górnych dróg oddechowych jak w przypadku fretek immunizowanych samym adiuwantem. Z kolei kombinacja różnych dawek antygeny H5N1 z adiuwantem AS03 była zdolna do zapewnienia ochrony przed śmiertelnością oraz zmniejszenia obciążenia wirusem i wydzielania wirusa po dotchawicznym podaniu homologicznego dzikiego wirusa H5N1. Badania serologiczne wykazały bezpośrednią korelację między zahamowaniem hemaglutyniny (HI) indukowanym przez szczepionki a mianem przeciwciał neutralizujących u zwierząt chronionych w porównaniu z grupami kontrolnymi szczepionymi samym antygenem lub szczepionką bez adiuwantu.

- Ekspozycja na heterologiczny pandemiczny szczep H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

W tym eksperymencie, mającym na celu ocenę odporności, fretki (sześć fretek/grupę) immunizowano domięśniowo kandydującą szczepionką zawierającą cztery różne dawki antygeny H5N1 (3,75, 1,5, 0,6 i 0,24 µg antygeny HA) z połową dawki AS03 jako adiuwantu. Dodatkowo jedna grupa złożona z sześciu fretek była immunizowana kandydującą szczepionką zawierającą 3,75 µg H5N1 + pełną dawkę AS03, a jedna grupa kontrolna obejmowała fretki immunizowane szczepionką bez adiuwantu (3,75 mikrograma HA). Wyniki badania ekspozycji na heterologiczne szczepy wirusa wskazują, że wszystkie kandydujące szczepionki z adiuwantem zapewniają 80,7%–100% ochrony, natomiast szczepionka bez adiuwantu zapewnia 43% ochrony, co jest dowodem korzystnego wpływu adiuwantu AS03.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu „w wyjątkowych okolicznościach”.

Ze względów naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji o tym produkcie leczniczym Europejska Agencja ds. Leków będzie dokonywać regularnych przeglądów wszystkich nowych informacji o tej szczepionce i treść Charakterystyki Produktu Leczniczego zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, lokalnej tolerancji, wpływu na płodność samic, toksyczności dla płodu i toksyczności po urodzeniu (do końca okresu laktacji), nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z zawiesiną:

Tiomersal

Sodu chlorek (NaCl)

Disodu wodorofosforan (Na_2HPO_4)

Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)

Potasu chlorek (KCl)

Woda do wstrzykiwań

Fiolka z emulsją:

Sodu chlorek (NaCl)

Disodu wodorofosforan (Na_2HPO_4)

Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)

Potasu chlorek (KCl)
Woda do wstrzykiwań

Adiuwanty patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po zmieszaniu szczepionkę należy zużyć w ciągu 24 godzin. Wykazano, że szczepionka zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu uzyskania informacji dotyczącej zmieszania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera:

- jedno opakowanie z 50 fiolkami (ze szkła typu I) po 2,5 ml zawiesiny (10 dawek: 10 x 0,25 ml) z korkiem (z gumy butylowej).
- dwa opakowania z 25 fiolkami (ze szkła typu I) po 2,5 ml emulsji (10 dawek: 10 x 0,25 ml) z korkiem (z gumy butylowej).

Objętość otrzymana po zmieszaniu 1 fiołki zawiesiny (2,5 ml) z 1 fiolką emulsji (2,5 ml) stanowi 10 dawek szczepionki (5 ml).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Na szczepionkę Pumarix składają się dwa opakowania:

Fiołka A: wielodawkowa fiołka zawierająca antygen (zawiesinę),

Fiołka B: wielodawkowa fiołka zawierająca adiuwant (emulsję).

Przed podaniem należy oba składniki mieszać ze sobą.

Instrukcje dotyczące mieszania i podawania szczepionki:

1. Przed zmieszaniem obu składników emulsja (adiuwant) i zawiesina (antygen) powinny osiągnąć temperaturę pokojową. W fiołce z zawiesiną może pojawić się białawy osad; jest to część normalnego wyglądu fizycznego zawiesiny. Emulsja ma białawy wygląd.
2. Każdą fiolką należy wstrząsnąć i obejrzeć czy nie występują w nich jakiegokolwiek obce cząstki (inne niż białe osady opisane powyżej) i (lub) czy nie nastąpiła zmiana wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstki gumy pochodzące z korka), zniszczyć szczepionkę.
3. Szczepionkę należy mieszać poprzez pobranie, za pomocą strzykawki, całej zawartości fiołki zawierającej adiuwant i dodanie jej do fiołki zawierającej antygen.

4. Po dodaniu adiuwantu do antygeny, mieszaninę należy dobrze wstrząsnąć. Wymieszana szczepionka jest białawą emulsją. Jeśli zaobserwuje się zmiany w wyglądzie, zniszczyć szczepionkę.
5. Objętość szczepionki Pumarix po zmieszaniu składników wynosi co najmniej 5 ml. Szczepionkę należy podać zgodnie z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 4.2).
6. Fiolkę należy wstrząsnąć przed każdym podaniem szczepionki obejrzyć czy nie występują w nich jakiegokolwiek obce cząstki i (lub) czy nie nastąpiła zmiana wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstki gumy pochodzące z korka), zniszczyć szczepionkę.
7. Każdą dawkę szczepionki 0,5 ml (pełna dawka) lub 0,25 ml (połowa dawki) pobiera się do strzykawki i podaje domięśniowo.
8. Po zmieszaniu należy zużyć szczepionkę w ciągu 24 godzin. Szczepionka po zmieszaniu może być przechowywana w lodówce (2°C -8°C) lub w temperaturze pokojowej 25°C - 30 °C. Jeśli zmieszana szczepionka jest przechowywana w lodówce, powinna ona osiągnąć temperaturę pokojową przed każdym pobraniem z fiolki.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

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

EU/1/10/664/001

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marzec 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu>.

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**

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

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

Szczepionka Pumarix może znaleźć się w obrocie jedynie w przypadku, gdy została oficjalnie ogłoszona przez WHO/UE pandemia grypy, pod warunkiem, że podmiot odpowiedzialny należycie uwzględni oficjalnie ogłoszony szczep pandemiczny.

• **Oficjalne zwalnianie serii:**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub laboratorium wyznaczone do tego celu.

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badania oraz działania z zakresu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych opisanych w Planie nadzoru nad bezpieczeństwem oraz wymaganymi w ramach specjalnych zobowiązań.

Plan Zarządzania Ryzykiem(RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na 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, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawić:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwem 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

PSUR

W okresie międzypandemicznym, obowiązuje normalny cykl i format składania raportów PSUR, z uwzględnieniem przeglądu AESI oraz możliwych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem adiuwantów. W raporcie powinny zostać zawarte dane z toczących się badań, lub faktycznego użycia, jeśli dotyczy, szczepów typu „mock up” oraz wszelkie dane dotyczące bezpieczeństwa odnoszące się do systemu adiuwantowego.

W czasie trwania pandemii (faza 6, zgodnie z WHO global influenza preparedness plan), dwutygodniowy „uproszczony PSUR”, połączony z podsumowaniem dotyczącym dystrybucji szczepionki, powinien zostać dostarczony zgodnie z wytycznymi cRMP (dokument referencyjny EMEA/32706/2007 dla pandemii):

W czasie trwania pandemii, częstość składania okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa, określona w Artykule 24 Regulacji (EC) nr 726/2004 nie będzie odpowiednia dla monitorowania bezpieczeństwa szczepionek pandemicznych, dla których oczekuje się wysokich poziomów ekspozycji, w krótkim okresie czasu. Taka sytuacja wymaga zastosowania natychmiastowych powiadomień o informacjach dotyczących bezpieczeństwa, które mogą mieć znaczący wpływ na stosunek korzyść-ryzyko w sytuacji pandemii. Natychmiastowe analizy zbiorczych informacji dotyczących bezpieczeństwa, w świetle rozszerzenia stosowania szczepionki, będzie kluczowe dla podejmowanych decyzji rejestracyjnych oraz ochrony populacji, która ma zostać zaszczepiona. Dodatkowo, podczas pandemii, zasoby ludzkie, pozwalające na dogłębną ocenę raportów PSUR, w formie zdefiniowanej w „Volume 9a of the Rules Governing Medicinal Product in the European Union” mogą być niewystarczające do natychmiastowej identyfikacji nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa. W konsekwencji, w momencie ogłoszenia pandemii (faza 6, zgodnie z EHO global Influenza preparedness plan) oraz zastosowania szczepionki pandemicznej, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić aktualizację okresowego raportu bezpieczeństwa z częstotliwością i formacie określonymi poniżej:

Częstość złożenia

- Początek procedury ma miejsce w pierwszy poniedziałek po dostarczeniu pierwszej serii szczepionki.
- Pierwszy punkt końcowy zbierania danych ma miejsce po 14 dniach.
- Raport składany jest nie później niż po 22 dniach (np. w następny poniedziałek).
- Raporty będą składane w cyklu dwutygodniowym przez pierwsze 3 miesiące trwania pandemii.
- Cykl w jakim składane są raporty będzie ponownie ustalany przez podmiot odpowiedzialny oraz (ko) raportera co trzy miesiące.

Po uzgodnieniu z CHMP, że uproszczone raporty PSUR nie są dłużej potrzebne, pełen raport obejmujący okres od ostatniego punktu końcowego zbierania danych ostatniego rutynowo składanego raportu PSUR, zostanie złożony w ramach czasowych uzgodnionych z raporterem.

Format

Raport powinien zawierać następujące tabele sumarycznych danych, przygotowane zgodnie z szablonami:

1. Reakcje prowadzące do zgodnu lub zagrażające życiu – dla każdego z Preferred Term (PT), zawierające informację o odsetku raportów dotyczących zgonu.
2. Działania niepożądane wymagające specjalnej uwagi (PT's)
3. Ciężkie, nieoczekiwane reakcje (PT's)
4. Wszystkie zdarzenia pojawiające się w następujących grupach wiekowych :6-23 miesiące, 2-8 lat, 8-17 lat, 18-60 lat, >60 lat
5. Wszystkie zdarzenia pojawiające się u kobiet ciężarnych
6. Wszystkie zdarzenia zgłaszane przez pacjentów, których dane zostały wprowadzone do bazy danych przez osiągnięciem punktu końcowego zbierania danych
7. Zbiorczy przegląd wszystkich zdarzeń zgłoszonych w okresie zbierania danych, podzielonych w zależności od osoby zgłaszającej (pacjent, pracownik służby zdrowia), wagi zgłoszenia, oczekiwania oraz w zależności od tego, czy zgłoszenie nastąpiło spontanicznie czy w wyniku aktywnego monitorowania.

Sposób przedstawiania danych będzie zależny od następujących zaleceń:

- Poważne, oczekiwane reakcje będą analizowane przez podmiot odpowiedzialny jako część procedur wykrywających sygnały dotyczące bezpieczeństwa oraz będą częścią raportu jedynie w sytuacji, gdy pojawią się wątpliwości
- Wszystkie tabele będą oparte na liczbie zdarzenia (przedstawione na poziomie PT, podzielone wg systemu układów i narządów (SOC) a nie na liczbie przypadków.
- Tabele od 1 do 4 będą oparte na zdarzeniach zgłaszanych jedynie przez pracowników służby zdrowia.
- W tabelach od 1 do 5, ilości będą przedstawione dla zdarzeń otrzymanych podczas okresu raportowania oraz łącznie.
- Wszystkie tabele będą oparte na generycznych, nie specyficznych dla produktu danych. Dane specyficzne dla produktu mogą zostać ocenione podczas pracy nad pojedynczymi sygnałami.
- Miara relatywnego odsetka raportów dotyczących sygnałów dla każdego zgłaszanego PT powinny zostać dostarczone, jeśli to możliwe (np. proporcjonalny stosunek raportów (PRR), Składnik informacyjny (IC) lub Empiryczna Średnia Geometryczna Bayes'a (EBMG)); nie jest to obowiązkowe, gdyż nie wszystkie podmioty odpowiedzialne mają taką możliwość.
- Nie jest wymagany spis sygnałów, może on być dostarczony w raporcie oceniającym sygnał, jeśli konieczne.

Należy również dostarczyć krótkie podsumowanie aktualizacji okresowych raportów, w którym powinny zostać wyszczególnione wszelkie obszary zainteresowania, opracowania sygnałów należy uszeregować zgodnie z wzrastającą ważnością (jeżeli dotyczy zdarzenia wielokrotnego sygnału). Należy też określić odpowiednie ramy czasowe dla złożenia pełnego raportu oceniającego sygnał. Konieczne jest dostarczenie wszystkich raportów oceniających sygnał, również te, które później nie zostały zidentyfikowane jako sygnały.

Należy również przedstawić podsumowanie dotyczące dystrybucji szczepionki oraz dostarczyć szczegółowy wykaz liczby dawek szczepionki rozprowadzonych w:

- i) Krajach Członkowskich UE, raporty wg numeru serii,
- ii) Krajach Członkowskich UR, łącznie oraz
- iii) Pozostałej części świata

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

- **SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z Artykułem 14 (8) Rozporządzenia (KE) NR 726.2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych następujące czynności:

Opis	Termin
Podczas pandemii, wnioskodawca przeprowadzi obserwację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania szczepionki w czasie ciąży, wykorzystując przeznaczony do tego celu rejestr.	Protokół rejestru zostanie złożony jako część Planu Zarządzania Ryzykiem, podczas pandemii.
W czasie pandemii, wnioskodawca przeprowadzi prospektywne badanie kohortowe, jak opisane w planie nadzoru nad bezpieczeństwem.	W zależności od czasu implementacji szczepu zawartego w szczepionce, po wystąpieniu okresu pandemii.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 1 OPAKOWANIE Z 50 FIOLKAMI Z ZAWIESINĄ ORAZ
2 OPAKOWANIA Z 25 FIOLKAMI Z EMULSJĄ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pumarix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z
adiuwantem.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Po zmieszaniu, 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy zawierający antygen odpowiadający:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) zastosowany szczep podobny (PR8-IBCDC-RG2) mikrograma*	3,75
--	------

Adiuwant AS03 składający się z skwalenu, DL- α - tokoferolu i polisorbatu 80

* hemaglutynina

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Tiomersal
Sodu chlorek (NaCl)
Disodu wodorofosforan (Na_2HPO_4)
Potasu diwodorofosforan (KH_2PO_4)
Potasu chlorek (KCl)
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań

50 fiolek A: zawiesina (antygen)

50 fiolek B: emulsja (emulsja)

Objętość po zmieszaniu 1 fiolek zawiesiny (2,5 ml) (fiołka A) z 1 fiolką emulsji (2,5 ml) (fiołka B)
stanowi **10 dawek** szczepionki (5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania domięśniowego.

Przed użyciem wstrząsnąć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Przed podaniem zawiesina i emulsja powinny zostać zmieszane razem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): MM/RRRR

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/10/664/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 50 FIOLEK Z ZAWIESINĄ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zawiesina do sporządzania emulsji do wstrzykiwań szczepionki Pumarix
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H1N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z
adiuwantem.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Rozszczepiony, inaktywowany wirus grypy zawierający antygen* odpowiadający:
3.75 mikrograma hamaglutyniny/dawkę
*antygen: A/Indonesia/5/2005

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Tiomersal, sodu chlorek, disodu wodorofosforan, potasu diwodorofosforan,
potasu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań zawierająca antygen
50 fiolek: zawiesina
2,5 ml/fiolkę.
Po zmieszaniu: **10 dawek** po 0,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania domięśniowego.
Przed użyciem wstrząsnąć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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

Zawiesinę przed podaniem należy mieszać z emulsją.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

Chronić od światła

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GSK Biologicals, Rixensart – Belgia

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

EU/1/10/664/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

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

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille’a

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 25 FIOLEK Z EMULSJĄ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań szczepionki Pumarix

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Zawartość: adiuwant AS03 składający się z skwalenu (10,69 miligrama), DL- α - tokoferolu (11,86 miligrama) i polisorbatu 80 (4,86 miligrama)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Sodu chlorek, disodu wodorofosforan, potasu diwodorofosforan, potasu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Emulsja do wstrzykiwań zawierająca adiuwant
25 fiolek: emulsja
2,5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania domięśniowego.
Przed użyciem wstrząsnąć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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

Emulsję przed podaniem należy zmieszać z zawiesiną.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

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

EU/1/10/664/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BARILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
FIOLKA Z ZAWIESINĄ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Zawiesina zawierająca antygen szczepionki Pumarix
Pandemiczna szczepionka przeciw grypie
A/Indonesia/5/2005 (H5N1)
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed podaniem zmieszać z emulsją zawierającą adiuwant.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Po zmieszaniu: zużyć w ciągu 24 godzin i nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Data i godzina zmieszania:

4. NUMER SERII

Lot

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

2,5 ml
Po zmieszaniu z emulsją zawierającą adiuwant: 10 dawek po 0,5 ml

6. INNE

Przechowywać w temperaturze 2°C-8°C, nie zamrażać, chronić od światła.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
FIOŁKA Z EMULSJĄ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Emulsja zawierająca adiuwant szczepionki Pumarix
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed podaniem zmieszać z zawiesiną zawierającą antygen

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

2,5 ml

6. INNE

Przechowywać w temperaturze 2°C-8°C, nie zamrażać, chronić od światła.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Pumarix, zawiesina i emulsja do sporządzania emulsji do wstrzykiwań

Pandemiczna szczepionka przeciw grypie (H5N1) (rozszczepiony wirion) inaktywowana, z adiuwantem

Należy 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.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka została przepisana określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

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

1. Co to jest szczepionka Pumarix i w jakim celu się ją stosuje

Co to jest szczepionka Pumarix i w jakim celu się ją stosuje

Pumarix jest szczepionką przeznaczoną do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat w celu zapobiegania grypie pandemicznej.

Grypa pandemiczna jest rodzajem grypy, która pojawia się w odstępach od kilku lat do wielu dziesiątek lat. W bardzo szybkim tempie rozprzestrzenia się na całym świecie. Objawy grypy pandemicznej są podobne do tych, które występują w czasie „zwykłej” grypy „sezonowej”, ale zwykle przebieg choroby jest cięższy.

Jak działa szczepionka Pumarix

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

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek, może się zdarzyć, że szczepionka Pumarix nie wywoła pełnej ochrony u wszystkich zaszczepionych osób.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Pumarix

Nie należy podawać szczepionki Pumarix:

- Jeśli kiedykolwiek wystąpiła zagrażająca życiu reakcja alergiczna (uczuleniowa) na którykolwiek składnik szczepionki Pumarix (wymienione w punkcie 6.) lub na substancje, które mogą występować w ilościach śladowych: białko jaja, białko kurze, owalbuminę, formaldehyd, lub dezoksycholan sodu.
 - Wśród objawów uczulenia należy wymienić swędzącą wysypkę skórą, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy lub języka.

- Jednakże w warunkach pandemii podanie szczepionki może okazać się, mimo wszystko, właściwe pod warunkiem natychmiastowej dostępności odpowiedniego leczenia w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej.

W powyższych sytuacjach szczepionka Pumarix nie powinna zostać podana.

W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem szczepionki należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem szczepionki Pumarix:

- jeśli kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna (uczuleniowa) inna niż zagrażająca życiu na którykolwiek składnik zawarty w tej szczepionce (wymienione w punkcie 6.), na tiomersal, białko jaja, białko kurze, owalbuminę, formaldehyd, lub dezoksycholan sodu.
- jeśli występuje ciężka infekcja z wysoką gorączką (temperatura ciała powyżej 38,0°C). W takim przypadku szczepienie zwykle zostaje przełożone do chwili wyzdrowienia. Łagodna infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna być przeciwwskazaniem do szczepienia, ale najpierw należy poradzić się lekarza, czy szczepionka Pumarix może zostać podana.
- jeśli występują zaburzenia odporności, ponieważ wówczas odpowiedź na szczepienie może być osłabiona.
- jeśli u pacjenta ma być wykonane badanie w kierunku zakażenia niektórymi wirusami. W ciągu kilku pierwszych tygodni po szczepieniu szczepionką Pumarix, wyniki tych badań mogą nie być prawidłowe. Jeśli lekarz zleci wykonanie powyższych testów, pacjent powinien go poinformować o szczepieniu szczepionką Pumarix.
- jeśli u pacjenta występują problemy z krwawieniami lub siniaczeniem

Jeśli którakolwiek z sytuacji wymienionych powyżej dotyczy pacjenta (lub jeśli pacjent nie ma pewności), należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, przed przyjęciem szczepionki Pumarix. Szczepionka Pumarix może nie być zalecana lub konieczne może okazać się odroczenie szczepienia.

Po lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku może dojść do omdlenia. W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta kiedyś wystąpiło omdlenie podczas podawania zastrzyku.

Dzieci

Jeśli ta szczepionka jest podawana dziecku, należy mieć świadomość, że po podaniu drugiej dawki mogą się nasilić działania niepożądane, szczególnie temperatura powyżej 38°C. Dlatego też po podaniu każdej dawki szczepionki wskazane jest monitorowanie temperatury i podjęcie działań w celu jej obniżenia (takich jak podanie paracetamolu lub innych leków obniżających gorączkę).

Inne leki i szczepionka Pumarix

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence o wszystkich stosowanych obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o otrzymanych ostatnio szczepionkach.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence jeżeli pacjent jest poddawany leczeniu, które może mieć wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego (takim jak podawanie kortykosteroidów lub chemioterapia w leczeniu nowotworów). Pumarix może nadal zostać podany, ale odpowiedź immunologiczna organizmu może być osłabiona.

Pumarix nie powinien być podawany jednocześnie z innymi szczepionkami. Jednakże, jeśli jest to konieczne, inna szczepionka powinna zostać wtrzyknięta w przeciwne ramię. Wszelkie działania niepożądane mogą być bardziej nasilone.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub planuje ciążę, przed przyjęciem szczepionki należy poradzić się lekarza..

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Pumarix zawiera tiomersal

Szczepionka Pumarix zawiera tiomersal jako substancję konserwującą i dlatego jest możliwe wystąpienie u pacjentów reakcji alergicznej. Należy powiadomić lekarza o wszystkich występujących uczuleniach.

Pumarix zawiera sód i potas.

Szczepionka Pumarix zawiera w 1 dawce poniżej 1 mmola sodu (23 mg) i poniżej 1 mmola potasu (39 mg) co oznacza, że może być uznana za produkt leczniczy praktycznie pozbawiony sodu i potasu.

3. Jak stosować szczepionkę Pumarix

- Osoby dorosłe w wieku 18 lat i starsze: dwie dawki szczepionki Pumarix. Druga dawka powinna zostać podana co najmniej po 3 tygodniach od przyjęcia pierwszej dawki.

Jeżeli pacjent wcześniej otrzymał jedną lub dwie dawki podobnej szczepionki H5N1 zawierającej adiuwant AS03

- Osoby dorosłe w wieku 18 lat i starsze: jedna dawka szczepionki Pumarix

Stosowanie u dzieci

Istnieją jedynie ograniczone informacje dotyczące stosowania szczepionki podobnej do szczepionki Pumarix (ale wytworzonej w innym miejscu) u dzieci w wieku od 3 do 9 lat, które otrzymały dwie dawki podawane osobom dorosłym lub dwukrotnie połowę dawki podawanej osobom dorosłym w odstępie trzech tygodni. Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub w wieku od 10 do 17 lat.

Szczepionka Pumarix zostanie podana przez lekarza lub pielęgniarkę:

- Szczepionka zostanie podana jako wstrzyknięcie domięśniowe
- Zazwyczaj jest to górna część ramienia.

W razie dalszych wątpliwości dotyczące stosowania szczepionki Pumarix należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, które mogą prowadzić do niebezpiecznego obniżenia ciśnienia krwi, które jeśli niei leczone może prowadzić do wystąpienia wstrząsu. Lekarze mają świadomość jego wystąpienia i są przygotowani do leczenia nagłych przypadków.

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż u 1 na 10 osób):

- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Ból głowy
- Uczucie zmęczenia
- Ból mięśni, ból stawów

Często(mogą dotyczyć 1 na 10 osób):

- Zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- Gorączka
- Wzmoczona potliwość
- Dreszcze
- Biegunka, objawy przypominające grypę

Niezbyst często (niż mogą dotyczyć 1 na 100 osób):

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak zasinienie, twardy guzek, swędzenie, uczucie ciepła
- Obrzęk węzłów chłonnych pachowych
- Zawroty głowy
- Ogólne złe samopoczucie
- Niecodzienne osłabienie
- Mdłości, ból brzucha, zgaga
- Bezsenność
- Mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp
- Skrócenie oddechu
- Ból w klatce piersiowej
- Świąd, wysypka
- Ból pleców lub szyi, sztywność mięśni, skurcze mięśni, bóle kończyn (rąk lub nóg)

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci

Po podaniu 0,5 ml podobnej szczepionki dzieciom w wieku od 3-9 lat, gorączka występowała częściej niż w sytuacji, gdy została podana połowa dawki (0,25 ml szczepionki). Gorączka pojawiała się częściej u dzieci w wieku od 6 do 9 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 3-5 lat. Nie nastąpiło zwiększenie częstości po podaniu drugiej dawki bez względu na to, czy dziecko otrzymało połowę czy pełną dawkę dla osób dorosłych, z wyjątkiem niektórych działań niepożądanych, które występowały częściej po podaniu drugiej dawki, szczególnie gorączka u dzieci w wieku < 6 lat.

W innych badaniach klinicznych, w których dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podawano podobną szczepionkę zawierającą szczep A/Indonesia/05/2005, u dzieci w wieku poniżej 6 lat po podaniu drugiej dawki zaobserwowano wzrost częstości występowania niektórych działań niepożądanych (w tym bolesności w miejscu podania, zaczerwienienia i gorączki).

Działania niepożądane wymienione poniżej wystąpiły po podaniu szczepionek przeciw H1N1 zawierających adiuwant AS03. Mogą one również wystąpić w przypadku stosowania szczepionki Pumarix. Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę:

- Reakcje alergiczne prowadzące do niebezpiecznego spadku ciśnienia krwi, które jeśli nie jest leczone może prowadzić do wstrząsu. Lekarz ma świadomość jego wystąpienia i jest przygotowany do leczenia nagłych przypadków.
- Dreszcze
- Uogólnione reakcje skórne w tym wysypka (pokrzywka)

Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w ciągu kilku dni lub tygodni po szczepieniu szczepionkami przeciw grypie „sezonowej”. Te działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku stosowania szczepionki Pumarix. Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę:

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób)

- Silny, przeszywający lub pulsujący ból wzdłuż jednego lub więcej nerwów
- Obniżenie liczby płytek krwi, które może skutkować krwawieniami lub zasinieniami

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- Zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypki skórne, bóle stawów i problemy z nerkami
- Choroby neurologiczne takie jak zapalenie mózgu, zapalenie nerwu i zespół Guillain-Barré

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać szczepionkę Pumarix

Przechowywać szczepionkę w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przed zmieszaniem szczepionki:

Zawiesiny i emulsje nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Po zmieszaniu szczepionki:

Po zmieszczeniu, szczepionkę zużyć w ciągu 24 godzin i nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Pumarix:

- **Substancja czynna**

Wirus grypy (rozszczepiony), inaktywowany, zawierający antygen*, co odpowiada:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) zastosowany szczep podobny (PR8-IBCDC-RG2)	3,75
mikrograma** na dawkę (0,5 ml)	

* namnażany w zarodkach kurzych

** wyrażone w mikrogramach hemaglutyniny

Ta szczepionka jest zgodna z rekomendacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i decyzją Unii Europejskiej dotyczącymi pandemii.

- **Adiuwant**

Szczepionka zawiera „adiuwant” (AS03), który zwiększa odpowiedź organizmu na szczepienie. Adiuwant zawiera skwalen (10,69 miligrama), DL- α - tokoferol (11,86 miligrama) i polisorbata 80 (4,86 miligrama). Adiuwanty stosowane są w celu wzmocnienia odpowiedzi organizmu na szczepionkę

- **Inne składniki**

Innymi składnikami szczepionki są: tiomersal, sodu chlorek, disodu wodorofosforan, potasu diwodorofosforan, potasu chlorek, woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka Pumarix i co zawiera opakowanie

Zawiesina jest półprzezroczystą do białawej, opalizującą zawiesiną, która może tworzyć lekki osad. Emulsja jest białawym, jednorodnym płynem.

Przed podaniem obie komponenty muszą zostać zmieszane. Szczepionka po zmieszaniu ma postać białawej emulsji.

Jedno opakowanie szczepionki Pumarix zawiera:

- jedno opakowanie z 50 fiolkami po 2,5 ml zawiesiny (antygen);
- dwa opakowania z 25 fiolkami po 2,5 ml emulsji (adiwant).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

România

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

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

Lietuva

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu „w wyjątkowych okolicznościach”.
Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji o tym leku.

Europejska Agencja ds. Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i, w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

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

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Na szczepionkę Pumarix składają się dwa opakowania:
Zawiesina: wielodawkowa fiolka zawierająca antygen,
Emulsja: wielodawkowa fiolka zawierająca adiuwant.

Przed podaniem oba składniki należy zmieszać.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podawania szczepionki

1. Przed zmieszaniem obu składników emulsja (adiuwant) i zawiesina (antygen) powinny zostać doprowadzone do temperatury pokojowej (należy na to przeznaczyć minimum 15 minut); W fiolce z zawiesiną może pojawić się białawy osad; jest to część normalnego wyglądu fizycznego zawiesiny. Emulsja ma białawy wygląd.
2. Każdą fiolkę należy wstrząsnąć i obejrzeć czy nie występują w nich jakiegokolwiek obce cząstki i (lub) czy nie nastąpiła zmiana wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstki gumy pochodzące z korka), zniszczyć szczepionkę.
3. Szczepionkę należy mieszać poprzez pobranie, za pomocą 5 ml strzykawki, całej zawartości fiolki zawierającej adiuwant i dodanie jej do fiolki zawierającej antygen. . Zalecane jest wyposażenie strzykawki w igłę 23G. Jednakże w przypadku, gdy ten rozmiar igły nie jest dostępny, może zostać użyta igła 21G. Fiolka zawierająca adiuwant powinna być utrzymywana w pozycji odwróconej, aby zapewnić pobranie całej zawartości.
4. Po dodaniu adiuwantu do antygeny, mieszaniną należy dobrze wstrząsnąć. Wymieszana szczepionka jest białawą emulsją. Jeśli zaobserwuje się zmiany w wyglądzie, zniszczyć szczepionkę.
5. Objętość szczepionki Pumarix po zmieszaniu składników wynosi co najmniej 5 ml. Szczepionkę należy podać zgodnie z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 3. Jak podawana jest szczepionka Pumarix).
6. Fiolkę należy wstrząsnąć przed każdym podaniem szczepionki i obejrzeć czy nie występują w nich jakiegokolwiek obce cząstki i (lub) czy nie nastąpiła zmiana wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia (w tym cząstki gumy pochodzące z korka), zniszczyć szczepionkę.
7. Każdą dawkę szczepionki 0,5 ml (pełna dawka) lub 0,25 ml (połowa dawki) pobiera się do 1 ml strzykawki i podaje domięśniowo. Zalecane jest wyposażenie strzykawki w igłę nie większą niż 23G.
8. Po zmieszaniu należy zużyć szczepionkę w ciągu 24 godzin. Szczepionka po zmieszaniu może być przechowywana w lodówce (2 °C -8°C) lub w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 25°C. Jeśli zmieszana szczepionka jest przechowywana w lodówce, powinna osiągnąć zostać doprowadzona do temperatury pokojowej (należy na to przeznaczyć minimum 15 minut) przed każdym pobraniem z fiolki.

Szczepionki nie należy podawać donaczyniowo.

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

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZALECENIA ZMIANY DANYCH
OKREŚLONYCH
W POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Mając na uwadze raport oceniający Komitetu PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dotyczący Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie Stosowania (ang. PSUR Periodic Safety Update Report) dla produktu Pumarix, wnioski naukowe PRAC są następujące:

W związku ze zidentyfikowanym ryzykiem wystąpienia gorączki u dzieci (<6 lat), PRAC nie zgadza się z podmiotem odpowiedzialnym, że europejska Charakterystyka Produktu Leczniczego zawiera wystarczające informacje odnośnie tej kwestii związanej z bezpieczeństwem stosowania. Stosowne ostrzeżenie o zidentyfikowanym ryzyku powinno zostać zamieszczone w punkcie 4.4. Ponadto, punkt 4.8 powinien zostać zmieniony w celu uwzględnienia informacji o reaktogenności, pochodzących z trzech badań pediatrycznych D-Pan H5N1-009, -013 i 032.

Mając na uwadze powyższe, w świetle dostępnych danych dotyczących gorączki u dzieci, PRAC uznał, że zmiany w informacji o produkcie leczniczym są wymagane. CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi przedstawionymi przez PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany danych określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dla produktu Pumarix, CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego zawierającego jako substancję czynną oczyszczone frakcje antygeny z inaktywowanych, rozszczepionych wirionów A/Indonesia/05/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian w informacji o produkcie leczniczym.

CHMP zaleca dokonanie zmiany danych określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.