

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pumarix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po premešanju 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene*, ki ustrezajo:

3,75 mikrogramom** uporabljenega seva PR8-IBCDC-RG2, ki je podoben sevu A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

* namnožen v jajcih

** hemaglutinin

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

Adjuvans AS03, ki je sestavljen iz skvalena (10,69 miligramov), DL- α -tokoferola (11,86 miligramov) in polisorbata 80 (4,86 miligramov).

Po premešanju suspenzije in emulzije nastane večodmerno cepivo v viali. Za število odmerkov v viali glejte poglavje 6.5.

Pomožne snovi z znanimi učinki: Cepivo vsebuje 5 mikrogramov tiomersala.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje

Suspenzija je prozorna do sivo bela opalescentna suspenzija, ki lahko rahlo sedimentira.

Emulzija je belkasta homogena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v uradno razglašeni pandemski razmerah (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Cepivo proti pandemski gripi je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, starejši od 18 let:

En 0,5-ml odmerek na izbrani datum.

Drugi 0,5-ml odmerek je potrebno dati po presledku vsaj treh tednov.

Osebe, predhodno cepljene z enim ali dvema odmerkoma cepiva z AS03, ki je vsebovalo HA-antigen iz drugega klada istega podtipa

Odrasli, starejši od 18 let: En 0,5-ml odmerek na izbrani datum.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih od 3 do 9 let, je zelo malo podatkov o varnosti in imunogenosti cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), izdelanega z uporabo drugačnega postopka, in polovičnega odmerka istega cepiva (tj. 1,875 µg HA in pol količine adjuvansa AS03), uporabljenih na dan 0 in 21. Glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Varnosti in učinkovitosti cepiva Pumarix pri otrocih, mlajših od 3 let, in otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let, niso ugotavljali. Podatkov ni na voljo. Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Priporočljivo je, da osebe, ki dobijo prvi odmerek cepiva Pumarix, cepljenje tudi zaključijo s cepivom Pumarix (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Cepljenje je treba opraviti z intramuskularnim injiciranjem, po možnosti v deltoidno mišico ali anterolateralni del stegna (odvisno od mišične mase).

Za navodila o mešanju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktična reakcija v anamnezi (tj. življenjsko nevarna) na katerokoli sestavino cepiva ali ostanke v sledih (jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid in natrijev deoksiholat). Toda v primeru pandemije je lahko vseeno ustrezno dati cepivo pod pogojem, da je nemudoma na voljo vse, kar je potrebno za reanimacijo, če bi bila potrebna.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri cepljenju oseb z znano preobčutljivostjo (poleg anafilaktične reakcije) za zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, tiomersal ali ostanke (jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, in natrijev deoksiholat).

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki bo v takšnem primeru nemudoma na voljo.

Če pandemske razmere dopuščajo, je treba cepljenje odložiti pri bolnikih, ki imajo hujše obolenje z zvišano telesno temperaturo ali akutno okužbo.

Cepiva Pumarix se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo.

Podatkov o subkutani uporabi cepiva Pumarix ni. Zato mora zdravnik oceniti koristi in možna tveganja uporabe cepiva pri osebah s trombocitopenijo ali kakršnokoli motnjo strjevanja krvi, ki bi bila kontraindikacija za intramuskularno injiciranje, razen če možna korist odtehta tveganje krvavitve.

Na voljo ni podatkov o cepljenju s cepivi z adjuvansom AS03, pred ali po cepljenju z drugimi vrstami cepiv proti gripi, ki so namenjena za prepandemsko ali pandemsko uporabo.

Pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno zmanjšanim imunskim odzivom je protitelesni odziv lahko nezadosten.

Zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebah (glejte poglavje 5.1).

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Pediatrska populacija

Klinični podatki otrok, mlajših od 6 let, ki so prejeli dva odmerka drugega cepiva proti pandemski gripi (H5N1, izdelanega v Dresnu v Nemčiji) kažejo večjo pogostnost zvišane telesne temperature (aksilarno $\geq 38^{\circ}\text{C}$) po uporabi drugega odmerka. Zato je mlajšim otrokom (npr. do približno 6. leta starosti) po cepljenju priporočljivo kontrolirati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za znižanje zvišane telesne temperature (npr. antipiretična zdravila, če se zdi klinično potrebno).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Pumarix z drugimi cepivi ni.

Če je potrebna sočasna uporaba z drugim cepivom, je treba cepljenje opraviti na drugi okončini. Zavedati se je treba, da so neželeni učinki lahko izrazitejši.

Če bolnik prejema imunosupresivno zdravljenje, je imunski odziv lahko manjši.

Po cepljenju proti gripi so poročali o lažno pozitivnih rezultatih seroloških testov na osnovi ELISA metode za odkrivanje protiteles proti virusu humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusu hepatitisa C in še posebej proti HTLV-1. V takšnih primerih je bil rezultat na osnovi metode Western blot negativen. Prehodno lažno pozitivni rezultati so lahko posledica nastajanja protiteles IgM kot odziv na cepivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Trenutno ni podatkov o uporabi cepiva Pumarix med nosečnostjo.

Cepivo z AS03, ki je vsebovalo HA iz H1N1v, je bilo uporabljeno pri nosečnicah v vseh trimesečjih nosečnosti. Trenutno je malo informacij o izidih pri okvirno več kot 200.000 ženskah, cepljenih med nosečnostjo. V več kot 100 nosečnostih, ki so jih spremljali med prospektivno klinično študijo, ni bilo dokazov o večjem tveganju neželenih izidov.

Študije na živalih, opravljene s cepivom Pumarix, ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatki, pridobljeni pri nosečnicah, ki so bile cepljene z drugačnimi inaktiviranimi sezonskimi cepivi brez adjuvansa, ne nakazujejo na malformacije ali toksične učinke na plod ali novorojenca.

Cepivo Pumarix se lahko uporabi med nosečnostjo, če se oceni, da je potrebno in ob upoštevanju uradnih priporočil.

Dojenje

Cepivo Pumarix se lahko uporabi v obdobju dojenja.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8, "Neželeni učinki", lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

S kliničnimi študijami so ocenili pojavnost neželenih učinkov pri približno 4500 osebah starih 18 let in več, ki so prejele cepivo Pumarix ali placebo.

Pri odraslih, starih od 18 do 64 let, so bili najpogostejše zabeleženi neželeni učinki cepljenja bolečina na mestu injiciranja (80,5 %), bolečine v mišicah (37,2 %), utrujenost (25,2 %), glavobol (25,1 %), bolečine v sklepih (17,7 %) in drgetanje (11,1 %).

Pri odraslih, starejših od 64 let, so bili najpogostejši neželeni učinki po cepljenju bolečina na mestu injiciranja (58,0 %), bolečine v mišicah (19,7 %), utrujenost (13,5 %), glavobol (12,4 %) in bolečine v sklepih (10,3 %).

Neželeni učinki

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih skupinah pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
zelo redki ($< 1/10.000$)

Spodaj so naštetí neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah z modelnim cepivom (za več podatkov o modelnih cepivih glej poglavje 5.1).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: limfadenopatija

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: omotica, parestezije

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtoglavica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, driska

Občasni: bolečine v trebuhu, bruhanje, dispepsija, neugodje v želodcu

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: znojenje

Občasni: srbenje, izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: bolečina v sklepih, bolečine v mišicah

Občasni: bolečina v hrbtu, okorelost mišično-skeletnega sistema, bolečina v vratu, mišični krči, bolečina v okončinah

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: bolečina na mestu injiciranja, utrujenost

Pogosti: rdečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, drgetanje

Občasni: reakcije na mestu injiciranja (kot so modrice, zatrdlina, srbenje in občutek toplote), astenija, bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje

Podatki o spremljanju cepiva Pumarix po pridobitvi dovoljenja za promet niso na voljo.

Po pridobitvi dovoljenja za promet s cepivi z AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA, pridobljenimi iz A/California/7/2009 (H1N1), so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Bolezni imunskega sistema

anafilaksa, alergijske reakcije

Bolezni živčevja

febrilne konvulzije

Bolezni kože in podkožja

angioedem, generalizirane kožne reakcije, urtikarija

Med spremljanjem interpandemskih trivalentnih cepiv po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Redki:

Nevralgija, prehodna trombocitopenija.

Zelo redki:

Vaskulitis s prehodno prizadetostjo ledvic.

Nevrološke motnje, kot so encefalomielitis, nevritis in Guillain-Barréjev sindrom.

Pediatrična populacija

V klinični študiji (D-H5N1-009) so ocenili reaktogenost pri otrocih, starih od 3 do 5 in od 6 do 9 let, ki so v presledku 21 dni prejeli bodisi dva odmerka za odrasle (t.j. 0,5 ml) ali dva polovična odmerka za odrasle (t.j. 0,25 ml) drugega cepiva proti pandemski gripi (H5N1 A/Vietnam/1194/2004, izdelanega v Dresdnu, Nemčija).

Lokalno in splošno spodbujeni neželeni učinki na odmerke cepiva so bili pogostejši v skupinah otrok, ki so prejeli dva odmerka za odrasle (0,5 ml), kot v skupinah otrok, ki so prejeli dva polovična odmerka za odrasle (t.j. 0,25 ml), z izjemo pordelosti v starostni skupini od 6 do 9 let. Uporaba drugega polovičnega odmerka za odrasle ali odmerka za odrasle ni povečala reaktogenosti, razen deležev splošnih simptomov, ki so bili večji po drugem odmerku, zlasti kar zadeva deleže zvišane telesne temperature pri mlajših od 6 let. Pogostnost neželenih učinkov na prejeti odmerek je bila naslednja:

Neželeni učinki	3-5 let	6-9 let
-----------------	---------	---------

	5 Polovični odmerek	6 Polni odmerek	7 Polovični odmerek	Polni odmerek
induracija	9,9 %	18,6 %	12,0 %	12,2 %
bolečina	48,5 %	62,9 %	68,0 %	73,5 %
pordelost	10,9 %	19,6 %	13,0 %	6,1 %
oteklost	11,9 %	24,7 %	14,0 %	20,4 %
zvišana telesna temperatura (> 38° C)	4,0 %	11,3 %	2,0 %	17,3 %
zvišana telesna temperatura (> 39 °C)				
- pogostnost na odmerek	2,0 %	5,2 %	0%	7,1 %
- pogostnost na preiskovanca	3,9 %	10,2 %	0%	14,3 %
zaspanost	7,9 %	13,4 %	NP	NP
razdražljivost	7,9 %	18,6 %	NP	NP
izguba teka	6,9 %	16,5 %	NP	NP
drgetanje	1,0 %	12,4 %	4,0 %	14,3 %

NP = ni podatka

V drugih kliničnih študijah, v katerih so otroci v starosti od 6 mesecev do 17 let dobili drugo cepivo proti pandemski gripi (H5N1 A/Indonesia/05/2005, izdelano v Dresdnu v Nemčiji), so pri otrocih, mlajših od 6 let, po drugem odmerku opazili večjo pogostnost nekaterih neželenih učinkov (vključno z bolečino na mestu injiciranja, pordelostjo in zvišano telesno temperaturo).

Cepivo kot konzervans vsebuje tiomersal (organska živosrebrova spojina), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti gripi, oznaka ATC: J07BB02

Farmakodinamski učinki

To poglavje opisuje klinične izkušnje z modelnimi cepivi po uporabi dveh odmerkov.

Modelna cepiva vključujejo antigene gripe, ki se razlikujejo od tistih v trenutno krožečih virusih gripe. Te antigene je mogoče obravnavati kot "nove" antigene in simulirajo okoliščine, v katerih ciljna populacija za cepljenje še ni bila v stiku z antigenom. Podatki, dobljeni z modelnim cepivom, bodo podpirali strategijo cepljenja, ki bo verjetno uporabljena za pandemsko cepivo: podatki o klinični imunogenosti, varnosti in reaktogenosti, pridobljeni z modelnimi cepivi, so pomembni za pandemsko cepiva.

Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005 (H5N1):

Odrasli

S kliničnimi študijami so ocenili imunogenost cepiva z adjuvansom AS03 in vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Indonesia/5/2005 pri preiskovancih, starejših od 18 let po shemi 0, 21 dni.

V študiji konsistentnosti (Q-Pan-H5N1-002) so bili odzivi anti-hemaglutininskih (anti-HA) protiteles enaindvajset dni in 6 mesecev po drugem odmerku naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005			
	18-60 let		> 60 let	
	42. dan n = 1.488	180. dan n = 353	42. dan n = 479	180. dan n = 104
Delež serološke zaščite ¹	91 %	62 %	76,8 %	63,5 %
Delež serokonverzije ²	91 %	62 %	76,4 %	62,5 %
Faktor serokonverzije ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹Delež serološke zaščite (tj. delež preiskovancev s titrom HI $\geq$ 1:40),

²Delež serokonverzije: (tj. delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq$ 1:40, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra),

³Faktor serokonverzije: (tj. razmerje med geometrično sredino titra (GMT – *geometric mean titre*) po cepljenju in GMT pred cepljenjem).

Enaindvajset dni po drugem odmerku je bil dosežen 4-kraten porast titra nevtralizirajočih protiteles v serumu proti A/Indonesia/5/2005 pri 94,4 % preiskovancev, starih od 18 do 60 let, in pri 80,4 % preiskovancev, starejših od 60 let. Na dan 42 je imelo titer vsaj 1:80 100 % preiskovancev, starih od 18-60 let, in 96,4 % preiskovancev, starih > 60 let.

V drugi klinični študiji (Q-Pan-H5N1-001) so bili odzivi antihemaglutininskih (anti-HA) protiteles pri preiskovancih, starih od 18-64 let, naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Indonesia/5/2005		
	21. dan n = 145	42. dan n = 145	180. dan n = 141
Delež serološke zaščite ¹	42,1 %	97,2 %	54,6 %
Delež serokonverzije ²	42,1 %	97,2 %	54,6 %
Faktor serokonverzije ³	4,5	92,9	5,6

¹Delež serološke zaščite (tj. delež preiskovancev s titrom HI $\geq$ 1:40),

²Delež serokonverzije: (tj. delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq$ 1:40, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra),

³Faktor serokonverzije: (tj. razmerje med geometrično sredino titra (GMT – *geometric mean titre*) po cepljenju in GMT pred cepljenjem).

Štirikratno povečanje serumskih titrov nevtralizirajočih protiteles proti A/Indonesia/5/2005 je bilo doseženo pri 76,6 % preiskovancev na dan 21, pri 97,9 % na dan 42 in pri 91,5 % na dan 180; na dan 42 in 180 je imelo 100 % preiskovancev titer vsaj 1:80.

Uporaba cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), izdelanega po drugačnem postopku

Pediatrična populacija

V klinični študiji (D-Pan-H5N1-009, -023) so otroci, stari od 3 do 5 in od 6 do 9 let, dvakrat dobili bodisi polni odmerek (0,5 ml) bodisi polovični odmerek (0,25 ml) cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) na dan 0 in dan 21. Na dan 42 in šest mesecev po drugem odmerku so bili odzivi protiteles anti-HA naslednji:

Protitelesa anti-	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004
-------------------	---

HA	3 do 5 let				6 do 9 let			
	42. dan		180. dan		42. dan		180. dan	
	Polovični odmerek n = 49	Polni odmerek n = 44	Polovični odmerek n = 50	Polni odmerek n = 29	Polovični odmerek n = 43	Polni odmerek n = 43	Polovični odmerek n = 44	Polni odmerek n = 41
Delež serološke zaščite ¹	95,9 %	100 %	56,0 %	82,8 %	100 %	100 %	63,6 %	78 %
Delež serokonverzije ²	95,9 %	100 %	56,0 %	82,8 %	100 %	100 %	61,0 %	78 %
Faktor serokonverzije ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI - *haemagglutination inhibition*) $\geq 1:40$.

²Delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq 1:40$, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra.

³Faktor serokonverzije: razmerje med geometrično sredino titra (GMT – *geometric mean titre*) po cepljenju in GMT pred cepljenjem.

Klinični pomen hemaglutininskega inhibicijskega (HI) titra $\geq 1:40$ pri otrocih ni znan.

Na dan 42 so bili odzivi nevtralizirajočih protiteles naslednji:

Nevtralizirajoča protitelesa v serumu	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004			
	21 dni po 2. odmerku			
	3 do 5 let		6 do 9 let	
	Polovični odmerek n = 47	Polni odmerek n = 42	Polovični odmerek n = 42	Polni odmerek n = 42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Delež serokonverzije ²	95,6 %	97,4 %	100 %	100 %
$\geq 1:80$ ³	100 %	100 %	100 %	100 %

¹Geometrična sredina titrov

²4-kratno povečanje serumskih titrov nevtralizirajočih protiteles

³% preiskovancev, ki so dosegli serumski titer nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij s cepivom Pumarix pri eni ali več skupinah pediatrične populacije za okužbo z gripo, povzročeno s sevom v cepivu, ali s sevom, sorodnim sevu v cepivu. (Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2).

Navzkrižni imunski odzivi na cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Indonesija/5/2005 (H5N1):

V študiji konsistentnosti (Q-Pan-H5N1-002) je bil dosežen 4-kraten porast titra nevtralizirajočih protiteles v serumu proti A/Vietnam/1194/2004 na dan 42 pri 65,5 % preiskovancev, starih od 18 do 60 let, in pri 24,1 % preiskovancev, starejših od 60 let. Titer 1:80 je bil dosežen pri 84,2 % preiskovancev, starih od 18 do 60 let, in pri 92,6 % preiskovancev, starih > 60 let.

V drugi klinični študiji (Q-Pan-H5N1-001) so bili odzivi anti-HA proti A/Vietnam/1194/2004 po uporabi cepiv z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg iz A/Indonesija/5/2005 naslednji:

Protitelesa anti-HA	Imunski odziv proti A/Vietnam/1194/2004		
	21. dan	42. dan	180. dan

	n = 145	n = 145	n = 141
Delež serološke zaščite ¹	15,2 %	64,1 %	10,6 %
Delež serokonverzije ²	13,1 %	62,1 %	9,2 %
Faktor serokonverzije ³	1,9	7,6	1,7

¹Delež serološke zaščite (tj. delež preiskovancev s titrom HI $\geq$ 1:40),

²Delež serokonverzije: (tj. delež preiskovancev, ki so bili pred cepljenjem seronegativni in imajo po cepljenju zaščitni titer $\geq$ 1:40, ali so bili pred cepljenjem seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra),

³Faktor serokonverzije: (tj. razmerje med geometrično sredino titra (GMT – *geometric mean titre*) po cepljenju in GMT pred cepljenjem).

Štirikraten porast serumskih nevtralizirajočih protiteles proti A/Vietnam/1194/2004 je bil dosežen pri 44,7 % preiskovancev na dan 21, pri 53,2 % na dan 42 in pri 38,3 % na dan 180. Titer 1:80 je bil dosežen pri 95,7 % preiskovancev na dan 21 in 42 ter pri 85,1 % na dan 180.

En odmerek cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Indonesia/05/2005, izdelanega po drugačnem postopku, uporabljen po enem ali dveh odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004, izdelanega po drugačnem postopku

V klinični študiji (D-Pan-H5N1-012) so preiskovanci, stari od 18 do 60 let, dobili cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA bodisi iz A/Vietnam/1194/2004 bodisi iz A/Indonesia/05/2005 šest mesecev po enem ali dveh primarnih odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 na dan 0 (en odmerek) oz. na dan 0 in 21 (dva odmerka). Odzivi anti-HA so bili naslednji:

Protitelesa anti-HA	Proti A/Vietnam 21 dni po obnovitvi z A/Vietnam n = 46		Proti A/Indonesia 21 dni po obnovitvi z A/Indonesia n = 49	
	Po enem primarnem odmerku	Po dveh primarnih odmerkih	Po enem primarnem odmerku	Po dveh primarnih odmerkih
Delež serološke zaščite ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Obnovitveni delež serokonverzije ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Obnovitveni faktor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ Delež serološke zaščite: delež preiskovancev s titrom inhibicije hemaglutinacije (HI) $\geq$ 1:40.

²Obnovitveni delež serokonverzije: delež preiskovancev, ki so bili seronegativni pred obnovitvenim odmerkom in imajo zaščitni titer po cepljenju $\geq$ 1:40, ali so bili pred obnovitvenim odmerkom seropozitivni in imajo 4-kraten porast titra.

³Obnovitveni faktor: razmerje geometrične sredine titra po obnovitvenem odmerku in pred obnovitvenim odmerkom.

Ne glede na to, ali sta bila 6 mesecev prej uporabljena eden ali dva odmerka primarnega cepiva so bili deleži serološke zaščite proti A/Indonesia po odmerku cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 $>$ 80 %, deleži serološke zaščite proti A/Vietnam po odmerku cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Indonesia/05/2005 pa $>$ 90 %. Ne glede na tip HA v cepivu in število prejšnjih odmerkov so vsi preiskovanci dosegli titer nevtralizirajočih protiteles vsaj 1:80 proti vsakemu od obeh sevov.

V drugi klinični študiji je 39 preiskovancev, starih od 18 do 60 let, dobilo cepivo z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Indonesia/05/2005 štirinajst mesecev potem, ko so dobili dva odmerka cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Vietnam/1194/2004 na dan 0 in 21. Delež serološke zaščite proti A/Indonesia je bil 21 dni po obnovitvenem cepljenju 92% in 180. dan 69,2 %.

En odmerek cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Turkey/Turkey/1/2005, uporabljen po enem ali dveh odmerkih cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz Indonesia/5/2005

V klinični študiji (Q-Pan-H5N1-010) je bil 15 mesecev po primarnem cepljenju uporabljen obnovitveni odmerek cepiva z adjuvansom AS03 z vsebnostjo 3,75 µg HA iz A/Turkey/Turkey/1/2005. Deset dni po obnovitvenem odmerku je bil delež serološke zaščite proti A/Turkey/Turkey/1/2005 in A/Indonesia/5/2005 99,2 %. Dvainštirideset dni po obnovitvenem odmerku je bil delež serološke zaščite proti obema sevoma 98,4 %.

Podatki iz predkliničnih študij

Sposobnost za indukcijo zaščite proti homolognim in heterolognim cepilnim sevom so ocenili predklinično z A/Indonesia/05/05 (H5N1) s provokacijskim modelom pri belem dihurju.

- Homologni provokacijski poskus s pandemičnim sevom H5N1 (A/Indonesia/5/05)

V tem preskusu zaščite so bele dihurje (šest belih dihurjev/skupino) intramuskularno cepili s kandidatnim cepivom, ki je vsebovalo tri različne odmerke H5N1 antigena (7,5; 3,8 in 1,9 µg HA antigena) z adjuvansom, bodisi s standardnim bodisi s polovičnim odmerkom AS03. V kontrolnih skupinah so bili beli dihurji, ki so bili cepljeni samo z adjuvansom in cepivom brez adjuvansa (7,5 mikrogramov HA). Beli dihurji, cepljeni s cepivom proti gripi H5N1 brez adjuvansa, niso bili zaščiteni pred poginom. Pri njih je bilo virusno breme v pljučih in izločanje virusa iz zgornjih dihal podobno kot pri belih dihurjih, ki so bili cepljeni le z adjuvansom. Nasprotno pa je kombinacija različnih odmerkov antigena H5N1 z adjuvansom AS03 bele dihurje zaščitila pred poginom in zmanjšala virusno breme v pljučih ter izločanje virusa po intratrahealni provokaciji s homolognim divjim tipom virusa H5N1. Pri serološkem testiranju so odkrili neposredno povezavo med s cepivom induciranimi HI in titri nevtralizacijskih protiteles pri zaščitenih živalih, v primerjavi s kontrolnimi živalmi, ki so prejele le antigen ali adjuvans.

- Heterologni provokacijski poskus s pandemskim sevom H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

V tem preskusu zaščite so bele dihurje (šest belih dihurjev/skupino) intramuskularno cepili s kandidatnim cepivom, ki je vsebovalo štiri različne odmerke H5N1 antigena (3,75; 1,5; 0,6 in 0,24 µg HA antigena) s polovičnim odmerkom adjuvansa AS03. Razen tega pa so eno skupino šestih belih dihurjev cepili s kandidatnim cepivom, ki je vsebovalo 3,75 µg H5N1 + celoten odmerek AS03. V eno kontrolno skupino so bili vključeni beli dihurji, ki so bili cepljeni s cepivom brez adjuvansa (3,75 mikrogramov HA). Rezultati te heterologne provokacijske študije kažejo od 80,7% do 100% zaščito pri vseh kandidatnih cepivih z adjuvansom, v primerjavi s 43-odstotno zaščito pri cepivih brez adjuvansa, kar kaže na korist adjuvansa AS03.

To cepivo je pridobilo dovoljenje za promet v »Izjemnih okoliščinah«.

To pomeni, da zaradi znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti celotnih informacij o tem cepivu. Evropska agencija za zdravila bo letno pregledala vse nove podatke o tem cepivu in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, pridobljeni s cepivom Pumarix, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne tolerance, plodnosti pri samicah, embrio-fetalne in postnatalne toksičnosti (do konca obdobja laktacije) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s suspenzijo:

tiomersal

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)

kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)

kalijev klorid (KCl)

voda za injekcije

Viala z emulzijo:

natrijev klorid (NaCl)

natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)

kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)

kalijev klorid (KCl)

voda za injekcije

Za adjuvanse glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Po mešanju morate cepivo uporabiti v 24 urah. Dokazano je bilo, da je cepivo, pripravljeno za uporabo, pri temperaturi 30°C kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po mešanju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje:

- eno pakiranje s 50 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml suspenzije z zamaškom iz butilne gume.
- dve pakirani s 25 vialami (steklo tipa I) po 2,5 ml emulzije z zamaškom iz butilne gume.

Količina po premešanju 1 viala suspenzije (2,5 ml) in 1 viala emulzije (2,5 ml) ustreza 10 odmerkom cepiva (5 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Cepivo Pumarix je na voljo v dveh vsebnikih:
Suspenzija: večodmerna viala z antigenom
Emulzija: večodmerna viala z adjuvansom

Pred uporabo morate obe komponenti zmešati skupaj.

Navodila za mešanje in injiciranje cepiva:

1. Preden obe komponenti zmešate skupaj, morate emulzijo (adjuvans) in suspenzijo (antigen) vsaj 15 minut pustiti na sobni temperaturi. V viali s suspenzijo boste morda opazili belkaste sedimente; ti sedimenti so del normalnega fizičnega izgleda suspenzije. Emulzija je belkastega videza.
2. Vsako posamezno vialo je potrebno pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce (različne od belih sedimentov opisanih zgoraj) in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
3. Cepivo zmešate tako, da s 5-ml injekcijsko brizgo izvlečete celotno vsebino viala adjuvansa in jo dodate v vialo z antigenom. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo 23-G. Če ta velikost igle ni na voljo, se lahko uporabi igla 21-G. Da lažje izvlečemo celotno vsebino, je treba vialo z adjuvansom držati obrnjeno na glavo.
4. Potem, ko adjuvans dodate antigenu, morate mešanico dobro pretresti. Pripravljen cepivo je belkasta emulzija. Če opazite kakšno drugo spremembo, morate cepivo zavreči.
5. Po mešanju je količina cepiva Pumarix v viali vsaj 5 ml. Cepivo je treba uporabiti v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 4.2).
6. Vialo morate pred vsako aplikacijo cepiva pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
7. Vsak odmerek (0,5 ml cepiva) izvlecite v 1-ml injekcijsko brizgo in injicirajte intramuskularno. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo, ki ni večja od 23-G.
8. Cepivo uporabite v 24 urah po premešanju. Pripravljen cepivo lahko shranjujete v hladilniku (2°C - 8°C) ali na sobni temperaturi (25 °C - 30 °C). Če pripravljen cepivo shranjujete v hladilniku, ga je treba vsaj 15 minut pustiti na sobni temperaturi, preden izvlečete posamezni odmerek.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/664/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 04/03/2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja cepiva je le na recept.

Cepivo Pumarix se lahko sprosti v promet le, če SZO/EU uradno razglasi pandemijo gripe in pod pogojem, da imetnik dovoljenja za promet s cepivom Pumarix upošteva uradno razglašen pandemski sev.

- ***Uradno sproščanje serije***

V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/EC, opravi sproščanje serije državni laboratorij ali laboratorij, imenovan v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel študije in farmakovigilančne aktivnosti, ki so podrobno opisane v načrtu farmakovigilance in zahtevane kot posebne zahteve.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, ki so podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2. dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- Po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja.
- V 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja).
- Na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Izven obdobja pandemije bo vzdrževana normalna periodičnost in oblika PSUR, s posebnim pregledom neželenih učinkov posebnega pomena (AESI) in možnih neželenih učinkov, povezanih z adjuvansi. Ta naj vključuje podatke iz potekajočih študij, ali podatke, če so na voljo, dejanske uporabe »modelnih« seвов in kakršnekoli podatke o varnosti, ki so povezani z adjuvantnim sistemom.

Med obdobjem pandemije (faza 6 globalnega načrta SZO o pripravljenosti na gripo) bodo v skladu s smernicami cRMP (doc.ref.EMEA/32706/2007 za pandemijo) predloženi dvotedenski »poenostavljeni PSUR«, ki jim bo priložen povzetek distribucije cepiva.

Med obdobjem pandemije pogostnost predložitve rednih posodobljenih poročil o varnosti, kot je opredeljena v 24. členu uredbe (ES) št. 726/2004 ne bo zadoščala za spremljanje varnosti pandemskega cepiva, pri katerem je pričakovati visoko raven izpostavljenosti v kratkem časovnem obdobju. Takšne okoliščine zahtevajo hitro prijavljanje varnostnih informacij, ki so lahko pri pandemiji izjemno pomembne za razmerje med tveganjem in koristjo. V luči obsega izpostavljenosti bo takojšnja analiza kumulativnih informacij o varnosti ključnega pomena za regulativno odločanje in zaščito prebivalstva, ki bo cepljeno. Poleg tega med trajanjem pandemije, viri, potrebni za poglobljeno vrednotenje rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila v obliki, kot je definirana v volumnu 9A Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti (Volume 9a - "*Rules Governing Medicinal Product in the European Union*"), morda ne bodo zadostovali za hitro identifikacijo novih varnostnih izsledkov. Posledično bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, takoj po razglasitvi pandemije (faza 6 globalnega načrta SZO o pripravljenosti na gripo) in uporabi pandemskega cepiva, predložil redna posodobljena poročila o varnosti zdravila s pogostnostjo in obliko, ki je definirana, kot sledi:

Pogostnost predložitve:

- Čas bo pričel teči prvi ponedeljek po pošiljki prve serije cepiva.
- Prvo zaključeno obdobje zbiranja podatkov je 14 dni kasneje.
- Predložitev poročila je najkasneje na 22. dan (npr. naslednji ponedeljek).
- V prvih treh mesecih pandemije naj bo poročanje štirinajstdnevno.
- Periodičnost bo v 3-mesečnih razmikih pregledal imetnik dovoljenja za promet in (so)poročevalec.

Ko bo CHMP odločil, da predaja S-PSUR ni več potrebna, bo v časovnem obdobju, dogovorjenem s poročevalcem, predložen celoten PSUR, ki bo pokrival obdobje od zaključenega obdobja zbiranja podatkov zadnjega rednega PSUR.

Oblika

V poročilu bodo v dogovorjenih predlogah vključene naslednje preglednice združenih podatkov:

1. Smrtne in/ali življenje ogrožujoče reakcije - za vsak prednostni termin (PreferredTerm), vključno z deležem poročil o smrtih.
2. Neželeni učinki posebnega pomena (PT)
3. Resninpričakovani neželeni učinki (PT).
4. Vsi dogodki, ki se pojavijo pri naslednjih starostnih skupinah: 6-23 mesecev, 2-8 let, 8-17 let, 18-60 let, > 60 let.
5. Vsi dogodki, ki se pojavijo pri nosečnicah.
6. Vsi dogodki, ki so jih poročalibolniki, ki so bili v podatkovno bazo vneseni po zaključenem obdobju zbiranja podatkov.

7. Kumulativen pregled vseh dogodkov, poročenih med obdobjem, razvrščenih glede na tip poročevalca (pacient ali zdravstveno osebje), resnost, pričakovnost in spontanost ali ne-spontanost.

Pri predstavitvi podatkov je potrebno upoštevati naslednja priporočila:

- Resne pričakovane neželene učinke bo pregledal imetnik dovoljenja za promet kot del postopkov ugotavljanja signala in bodo tvorili del poročila le v primeru nastanka zadevnih vprašanj.
- Vse preglednice bodo temeljile na številu dogodkov (predstavljenih na nivoju PT, razvrščenih po organskih sistemih (System Organ Class - SOC) in ne po številu primerov.
- Preglednice 1 do 4 bodo temeljile le na poročilih zdravstvenega osebja.
- V preglednicah 1 do 5, bodo na voljo števila za dogodke, prejete med obdobjem poročanja in kumulativno.
- Vse preglednice bodo temeljile na generičnih podatkih in ne na podatkih specifičnih za zdravilo. Podatke, specifične za zdravilo se lahko vrednoti med obdelavo signalov.
- Če je možno, je potrebno predložiti merilo za razmerje relativnega poročanja signalov za vsak poročani PT (npr. t.i. Proportional reporting ratio (PRR), Information Component (IC) ali Empirical Bayesian Geometric Mean (EBMG)); to ni obvezno, saj vsi imetniki dovoljenja za promet še nimajo te možnosti.
- Vrstični sezname niso zahtevani – če je potrebno, se jih lahko predloži v poročilih vrednotenja signalov.

Z rednim posodobljenim poročilom o varnosti je potrebno predložiti tudi kratek povzetek, v katerem je potrebno označiti vsa področja, ki so vzrok za zaskrbljenost, prednostno razvrstiti obdelavo signalov (v primeru pojava večih signalov) in pripraviti primerne časovnice za predložitev celotnega poročila vrednotenja signalov. Predložiti je potrebno vsa poročila vrednotenja signalov, vključno s tistimi, ki posledično niso bili identificirani kot signali.

Vključiti je potrebno povzetek distribucije cepiva in zagotoviti podrobnosti o številu distribuiranih odmerkov cepiva v:

- i) državah članicah EU za obdobje poročanja po številki serije,
- ii) državah članicah EU kumulativno in
- iii) preostalem svetu.

• **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba ni potrebna.

- **SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

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

	Opis	Rok
	Med pandemijo bo vlagatelj z uporabo ustreznega registra izvajal nadzor nad varnostjo cepiva med nosečnostjo.	Protokol registra bo predložen kot del RMP med pandemijo.
	Med pandemijo bo vlagatelj izvajal prospektivno kohortno študijo, kot je navedeno v načrtu farmakovigilance.	V odvisnosti od in po uvedbi cepilnega seva, ob prvem pojavu pandemije.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PAKIRANJE, KI VSEBUJE 1 PAKIRANJE S 50 VIALAMI SUSPENZIJE IN 2 PAKIRANJI S 25 VIALAMI EMULZIJE

1. IME ZDRAVILA

Pumarix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Po premešanju 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene, ki ustrezajo:

3,75 mikrogramom*
uporabljenega seva PR8-IBCDC-RG2, ki je podoben sevu A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Adjuvans AS03, ki je sestavljen iz skvalena, DL- α -tokoferola in polisorbata 80.

* hemaglutinin

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

tiomersal
natrijev klorid (NaCl)
natrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4)
kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4)
kalijev klorid (KCl)
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje

50 vial: suspenzija (antigen)
50 vial: emulzija (adjuvans)

Količina, dobljena z mešanjem 1 viale suspenzije (2,5 ml) in 1 viale emulzije (2,5 ml), ustreza
10 odmerkom z 0,5 ml cepiva.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Suspenzijo in emulzijo morate pred uporabo zmešati skupaj.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

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

EU/1/10/664/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja cepiva je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PAKIRANJE S 50 VIALAMI SUSPENZIJE (ANTIGEN)**

1. IME ZDRAVILA

Suspenzija za emulzijo za injiciranje za cepivo Pumarix
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene*, ki ustrezajo

3,75 mikrogramom hemaglutinina/odmerek

*Antigen: uporabljen sev PR8-IBCDC-RG2, ki je podoben sevu A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: tiomersal, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija antigena za injiciranje

50 vial: suspenzija

2,5 ml/vialo

Po premešanju z emulzijo adjuvansa: **10 odmerkov** po 0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred uporabo pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Suspenzijo morate pred uporabo zmešati izključno z emulzijo adjuvansa.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GSK Biologicals, Rixensart – Belgija

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

EU/1/10/664/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja cepiva je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PAKIRANJE S 25 VIALAMI EMULZIJE (ADJUVANS)**

1. IME ZDRAVILA

Emulzija za emulzijo za injiciranje za cepivo Pumarix

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsebina: Adjuvans AS03, sestavljen iz skvalena (10,69 miligramov), DL- α -tokoferola (11,86 miligramov) in polisorbata 80 (4,86 miligramov).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

emulzija adjuvansa za injiciranje
25 vial: emulzija
2,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Emulzijo morate pred uporabo zmešati izključno s suspenzijo antigena.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GSK Biologicals, Rixensart – Belgija

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

EU/1/10/664/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja cepiva je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S SUSPENZIJO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Suspenzija antigena za cepivo Pumarix
cepivo proti pandemski gripi
uporabljen sev PR8-IBCDC-RG2, ki je podoben sevu A/Indonesija/05/2005 (H5N1)
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo zmešajte skupaj z emulzijo adjuvansa.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po premešanju: Uporabite v 24 urah. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Datum in ura mešanja:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml
Po premešanju z emulzijo adjuvansa: 10 odmerkov po 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte pri temperaturi 2°C-8°C, ne zamrzujte, zaščitite pred svetlobo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA Z EMULZIJO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Emulzija adjuvansa za cepivo Pumarix
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo zmešajte skupaj s suspenzijo antigena.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte pri temperaturi 2 °C – 8 °C, ne zamrzujte, zaščitite pred svetlobo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pumarix suspenzija in emulzija za emulzijo za injiciranje cepivo proti pandemski gripi (H5N1) z delci virionov, inaktivirano (z adjuvansom)

Natančno preberite navodilo, preden dobite to cepivo, ker vsebuje za vas pomembne podatke !

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo :

1. Kaj je cepivo Pumarix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Pumarix
3. Kako uporabljati cepivo Pumarix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Pumarix
6. Vsebina pakiranja in drugi podatki

1. Kaj je cepivo Pumarix in za kaj ga uporabljamo

Kaj je cepivo Pumarix in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Pumarix je cepivo za preprečevanje pandemije gripe (influenca) pri odraslih, starejših od 18 let.

Pandemska gripa je vrsta gripe, ki se pojavi v presledkih, ki trajajo od manj kot deset let do več desetletij, in se hitro širi po vsem svetu. Znaki pandemske gripe so podobni znakom običajne gripe, vendar pa so lahko resnejši.

Kako deluje cepivo Pumarix

Po cepljenju naravni obrambni sistem telesa (imunski sistem) ustvari lastno zaščito (protitelesa) proti boleznim. Sestavine cepiva ne morejo povzročiti gripe.

Kot druga cepiva tudi cepivo Pumarix morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Pumarix

Cepiva Pumarix ne smete dobiti:

- če ste kdaj imeli nenadno, življenje ogrožajočo alergijsko reakcijo na katerokoli sestavino tega cepiva (navedene v poglavju 6) ali na karkoli, kar je lahko prisotno v zelo majhnih količinah, kot so: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid ali natrijev deoksiholat.
 - Znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika.
 - Vendar boste v primeru pandemije morda vseeno dobili cepivo, pod pogojem, da je zdravljenje z zdravili nemudoma na voljo, če bi se vam pojavila alergijska reakcija.

Če kaj od naštetega velja za vas, ne smete dobiti cepiva Pumarix.

Če ste negotovi, se pred cepljenjem posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite cepivo Pumarix, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če se je pri vas kdaj pojavila kakršnakoli alergijska reakcija (poleg nenadne, življenje ogrožajoče alergijske reakcije) na katerokoli sestavino tega cepiva (navedene v poglavju 6), tiomersal, jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid ali natrijev deoksiholat.
- če imate resno okužbo z visoko telesno temperaturo (nad 38 °C). V tem primeru bo zdravnik cepljenje običajno odložil, dokler ne boste ozdraveli. Blažja okužba, npr. prehlad, ne predstavlja težave, vendar se pred cepljenjem s cepivom Pumarix o tem vseeno posvetujte s svojim zdravnikom.
- če imate težave z imunskim sistemom, saj bo vaš odziv na cepivo lahko slabši.
- če boste opravili preiskavo krvi za dokazovanje okužbe z določenimi virusi. V prvih nekaj tednih po cepljenju s cepivom Pumarix so lahko rezultati teh preiskav napačni. Zdravnika, ki želi opraviti takšne preiskave opozorite, da ste bili pred kratkim cepljeni s cepivom Pumarix.
- če imate kakšno motnjo strjevanja krvi ali ste nagnjeni k podplutbam.

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če ste v dvomih) se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro preden boste dobili cepivo Pumarix. To je zato, ker cepljenje morda ni priporočljivo ali ga je potrebno opraviti kasneje.

Omedlevica se lahko pojavi po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste omedleli pri kakšni predhodni injekciji.

Otroci

Če vaš otrok dobi cepivo, morate vedeti, da so lahko neželeni učinki po drugem odmerku izrazitejši, zlasti zvišanje telesne temperature nad 38 °C. Zato je otroku po vsakem odmerku cepiva priporočljivo spremljati telesno temperaturo in uporabiti ukrepe za njeno znižanje (npr. otroku dati paracetamol ali drugo zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature).

Druga zdravila in cepivo Pumarix

Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo. Zdravnika obvestite tudi, če ste bili pred kratkim cepljeni s katerikoli drugim cepivom.

Še zlasti morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če dobivate kakšna zdravila (npr. kortikosteroide ali kemoterapijo za raka), ki vplivajo na imunski sistem. Cepivo Pumarix lahko dobite kljub temu, a vaš odziv nanj je lahko šibek.

Cepivo Pumarix ni namenjeno za dajanje ob istem času z nekaterimi drugimi cepivi. Če pa je to potrebno, vam bodo drugo cepivo injicirali v drugo roko. Morebitni neželeni učinki so lahko resnejši.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali če dojite, če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite cepivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki, naštet v poglavju 4, "Možni neželeni učinki", lahko neugodno vplivajo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja z orodji in s stroji. Najbolje je, da ugotovite, kako cepivo Pumarix vpliva na vas, preden opravljate te dejavnosti.

Cepivo Pumarix vsebuje tiomersal

Cepivo Pumarix vsebuje konzervans tiomersal in mogoče je, da se vam pojavi alergijska reakcija. Obvestite svojega zdravnika, če imate kakršnokoli alergijo.

Cepivo Pumarix vsebuje natrij in kalij

Cepivo Pumarix vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) in manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek. V bistvu je “brez natrija” in “brez kalija”.

3. Kako uporabljati cepivo Pumarix

- Odrasli, starejši od 18 let: prejeli boste dva odmerka cepiva Pumarix. Drugi odmerek je potrebno dati po presledku vsaj treh tednov po prvem odmerku.

Če ste predhodno prejeli eden ali dva odmerka podobnega cepiva H5N1z vsebnostjo AS03

- Odrasli, starejši od 18 let: prejeli boste en odmerek cepiva Pumarix.

Uporaba pri otrocih

O uporabi cepiva, ki je zelo podobno cepivu Pumarix (vendar je izdelano v drugi tovarni) je na voljo malo podatkov pri otrocih starih od 3 do 9 let, ki so prejeli bodisi dva odmerka za odrasle ali dva polovična odmerka za odrasle tri tedne narazen. O uporabi pri otrocih, mlajših od 3 let ali starih od 10 do 17 let, ni podatkov.

Cepivo Pumarix vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

- Cepivo Pumarix vam bodo injicirali v mišico.
- Običajno je to mišica na nadlahti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z vašim zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, ki lahko povzročijo nevarno nizek krvni tlak. Če ta ni zdravljen, lahko povzroči šok. Vaš zdravnik ve, da se to lahko zgodi in bo imel nujna zdravila pripravljena za uporabo.

Drugi neželeni učinki:

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

- bolečina na mestu injiciranja,
- glavobol,
- občutek utrujenosti,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- rdečina in oteklina na mestu injiciranja,
- zvišana telesna temperatura,
- znojenje,
- drgetanje,
- driska, siljenje na bruhanje.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- reakcije na mestu injiciranja kot so modrica, zatrdlina, srbenje, občutek toplote,
- otekle vratne bezgavke,
- občutek omotice,
- splošno slabo počutje,

- neobičajna oslabelost,
- slabost, bolečine v želodcu, dispepsija,
- nespečnost,
- mravljinčenje ali odrevenelost v rokah ali nogah,
- težko dihanje,
- bolečina v prsnem košu,
- srbenje, izpuščaj,
- bolečina v hrbtu ali vratu, mišična okorelost, mišični krči, bolečina v rokah ali nogah.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Če je bil odmerek 0,5 ml podobnega cepiva uporabljen pri otrocih, starih od 3 do 9 let, se je zvišana telesna temperatura pojavila pogostejše, kot če so dobili pol tega odmerka (0,25 ml cepiva). Zvišana telesna temperatura se je tudi pogostejše pojavila pri otrocih, starih od 6 do 9 let, kot pri otrocih, starih od 3 do 5 let. Po drugem odmerku ni bilo povečanja, ne glede na to, ali so otroci dobili polovični ali celotni odmerek za odrasle, razen nekaterih neželenih učinkov, ki so bili pogostejši po drugem odmerku, zlasti kar zadeva deleže zvišane telesne temperature pri otrocih, mlajših od 6 let.

V drugih kliničnih študijah, v katerih so otroci v starosti od 6 mesecev do 17 let dobili podobno cepivo, ki je vsebovalo A/Indonesia/05/2005, so pri otrocih, mlajših od 6 let, po drugem odmerku opazili večjo pogostnost nekaterih neželenih učinkov (vključno z bolečino na mestu injiciranja, pordelostjo in zvišano telesno temperaturo).

Neželeni učinki, naštetih spodaj, so se pojavili pri cepivih s H1N1, ki vsebujejo AS03. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri cepivu Pumarix. Če se pojavi kateri od spodaj navedenih neželenih učinkov nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro:

- Alergijske reakcije, ki nevarno znižajo krvni tlak. Če ta ni zdravljen, lahko povzroči šok. Vaš zdravnik ve, da se to lahko zgodi in bo imel nujna zdravila pripravljena za uporabo.
- Krči.
- Generalizirane kožne reakcije, vključno z urtikarijo (koprivnico).

Neželeni učinki, ki so navedeni spodaj, so se pojavili v dnevih ali tednih po cepljenju s cepivi, s katerimi se vsako leto cepi proti gripi. Lahko se pojavijo tudi pri cepivu Pumarix. Če se pojavi kateri od spodaj navedenih neželenih učinkov, morate to nemudoma povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- Resna zbadajoča ali kljuvajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev.
- Znižanje števila trombocitov. To lahko povzroči krvavitve ali modrice.

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 oseb

- Vnetje žil (vaskulitis). Ta lahko povzroči izpuščaje na koži, bolečine v sklepih in težave z ledvicami.
- Težave z vašimi možgani in živci, kot je vnetje osrednjega živčevja (encefalomielitis), vnetje živcev (nevritis) ali vrsta ohromitve, imenovana Guillain-Barréjev sindrom.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje cepiva Pumarix

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pred premešanjem cepiva:

Suspenzije in emulzije ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Po premešanju cepiva:

Po premešanju morate cepivo uporabiti v 24 urah. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. VSEBINA PAKIRANJA IN DRUGI PODATKI

Kaj vsebuje cepivo Pumarix

- **Zdravilna učinkovina:**

razcepljen virus influence, inaktiviran, ki vsebuje antigene*, ki ustrezajo:

uporabljenemu sevu PR8-IBCDC-RG2, ki je podoben sevu A/Indonesia/05/2005

3,75 mikrogramov** na 0,5 ml odmerka

* namnožen v jajcih

** izražen v mikrogramih hemaglutinina

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

- **Adjuvans:**

Cepivo vsebuje »adjuvans« (AS03). Ta adjuvans vsebuje skvalen (10,69 miligramov), DL- α -tokoferol (11,86 miligramov) in polisorbit 80 (4,86 miligramov). Adjuvansi se uporabljajo za izboljšanje imunskega odziva na cepivo.

- **Pomožne snovi:**

Pomožne snovi so: tionsal, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid in voda za injekcije.

Izgled cepiva Pumarix in vsebina pakiranja

Suspenzija je prozorna do sivo bela opalescentna suspenzija, ki lahko rahlo sedimentira.

Emulzija je belkasta homogena tekočina.

Pred uporabo cepiva je treba oba dela zmešati skupaj. Cepivo, pripravljeno za uporabo, je belkasta emulzija.

Eno pakiranje cepiva Pumarix vsebuje:

- eno pakiranje s 50 vialami po 2,5 ml suspenzije (antigen)
- dve pakirani s 25 vialami po 2,5 ml emulzije (adjuvans)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

recepacia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

To cepivo je pridobilo dovoljenje za promet v »Izjemnih okoliščinah«.

To pomeni, da zaradi znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti celotnih informacij o tem cepivu. Evropska agencija za zdravila bo enkrat letno pregledala vse nove podatke o tem cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri podatkov

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Pumarix je na voljo v dveh vsebnikih:

Suspenzija: večodmerna viala z antigenom,

Emulzija: večodmerna viala z adjuvansom.

Pred uporabo morate obe komponenti zmešati skupaj.

Navodila za mešanje in injiciranje cepiva:

1. Preden obe komponenti zmešate skupaj, morate emulzijo (adjuvans) in suspenzijo (antigen) vsaj 15 minut pustiti na sobni temperaturi. V viali s suspenzijo boste morda opazili belkaste sedimente; ti sedimenti so del normalnega fizičnega izgleda suspenzije. Emulzija je belkastega videza.
2. Vsako posamezno vialo je potrebno pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce (različne od belih sedimentov opisanih zgoraj) in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
3. Cepivo zmešate tako, da s 5-ml injekcijsko brizgo izvlečete celotno vsebino viala adjuvansa in jo dodate v vialo z antigenom. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo 23-G. Če ta

- velikost igle ni na voljo, se lahko uporabi igla 21-G. Da lažje izvlečemo celotno vsebino, je treba vialo z adjuvansom držati obrnjeno na glavo.
4. Potem, ko adjuvans dodate antigenu, morate mešanico dobro pretresti. Pripravljeno cepivo je belkasta emulzija. Če opazite kakšno drugo spremembo, morate cepivo zavreči.
 5. Po mešanju je količina cepiva Pumarix v viali vsaj 5 ml. Cepivo je treba uporabiti v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 3 "Kako uporabljati cepivo Pumarix").
 6. Vialo morate pred vsako aplikacijo cepiva pretresti in pregledati, ali morda vsebuje tuje delce in/ali je nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo (vključno z gumijastimi delci iz zamaška), morate cepivo zavreči.
 7. Vsak odmerek (0,5 ml cepiva) izvlecite v 1-ml injekcijsko brizgo in injicirajte intramuskularno. Injekcijsko brizgo je priporočljivo opremiti z iglo, ki ni večja od 23-G.
 8. Cepivo uporabite v 24 urah po premešanju. Pripravljeno cepivo lahko shranjujete v hladilniku (2°C - 8°C) ali na sobni temperaturi (od 25 °C do 30 °C). Če pripravljeno cepivo shranjujete v hladilniku, ga je treba vsaj 15 minut pustiti na sobni temperaturi preden izvlečete posamezni odmerek.

Cepiva se ne sme dajati v žilo (intravaskularno).

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

DODATEK IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN UTEMELJITEV PRIPOROČILA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upošteva poročilo PRAC o oceni PSUR za cepivo Pumarix so znanstveni zaključki PRAC naslednji:

V zvezi z ugotovljenim tveganjem za zvišano telesno temperaturo pri otrocih (< 6 let) PRAC ne soglaša z imetnikom dovoljenja za promet, ki navaja, da EU SmPC vsebuje ustrezne informacije v zvezi s temi pomisleki glede varnosti. Glede na ugotovljeno tveganje je treba ustrezno opozorilo vključiti v poglavje 4.4. Poleg tega je treba poglavje 4.8 revidirati tako, da bo odražalo podatke o reaktogenosti, zbrane v treh pediatričnih študijah D-Pan H5N1-009, -013 in 032.

PRAC zato glede na dostopne podatke o zvišani telesni temperaturi pri otrocih meni, da so spremembe v informacijah o zdravilu utemeljene.
CHMP soglaša z znanstvenimi zaključki PRAC.

Utemeljitev priporočila za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za cepivo Pumarix je CHMP mnenja, da je razmerje med koristjo in tveganjem za cepivo, v katerem so zdravilna učinkovina prečiščene antigenske frakcije inaktiviranega razcepljenega viriona A/Indonesia/05/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2, ugodno, ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

CHMP priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.