

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AFLUNOV suspensija injekcijām pilnšļircē.  
Zoonozes gripas vakcīna (H5N1) (virsmas antigēns, inaktivēts, ar adjuvantu)

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Gripas vīrusa virsmas antigēni (hemaglutinīns un neiraminidāze)\*, celms:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) līdzīgs celms (NIBRG-23) (grupa 2.2.1.) 7,5 mikrogrami\*\*  
0,5 ml devā

\* pavairots apaugļotās olās no vistām, kas izaudzētas no veselīgiem cāļiem

\*\* izteikts mikrogramos hemaglutinīna.

Adjuvants MF59C.1, kas satur:

skvalēnu	9,75 miligramus 0,5 ml
polisorbātu 80	1,175 miligramus 0,5 ml
sorbitāna trioleātu	1,175 miligramus 0,5 ml
nātrija citrātu	0,66 miligramus 0,5 ml
citronskābi	0,04 miligramus 0,5 ml

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Vakcīna satur 1,899 miligramus nātrija un 0,081 miligramus kālija 0,5 ml devā.

AFLUNOV var saturēt olu un cāļu olbaltumvielu, ovalbumīna, kanamicīna, neomicīna sulfāta, formaldehīda, hidrokortizona un cetiltrimetilamonija bromīda niecīgas paliekas, jo šīs vielas tiek izmantotas ražošanas procesā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām pilnšļircē.

Pienaini balts šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aktīva imunizācija pret A gripas vīrusa H5N1 apakštipu.

Šī indikācija pamatota ar imūngenitātes datiem, kas iegūti no veselīgiem pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem pēc divu vakcīnas devu ievadīšanas, kuras saturēja A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) līdzīgu celmu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

AFLUNOV ir jālieto saskaņā ar oficiālajām rekomendācijām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Pieaugušie un gados vecākas personas (sākot no 18 gadiem):

viena 0,5 ml deva izvēlētā datumā.

Otra 0,5 ml deva ir jāievada vismaz pēc 3 nedēļas ilga intervāla.

AFLUNOV tika novērtēta, ievadot to veseliem pieaugušajiem (18-60 gadus veciem) un veselām gados vecākām personām (vecākām par 60 gadiem), izmantojot primārās vakcinācijas grafiku, pēc kura vakcinēja 1. un 22. dienā, un revakcināciju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ir ierobežota pieredze ar personām, kas vecākas par 70 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Oficiāli izziņotas gripas pandēmijas gadījumā, kuru izraisījis A/H5N1 vīruss, personas, kuras iepriekš vakcinētas ar vienu vai divām AFLUNOV devām, kurās bijis hemaglutinīna (HA) antigēns, kurš atvasināts no citas tā paša gripas vīrusa apakštipa grupas, kuram pieder pandēmijas gripas celms, var saņemt vienu AFLUNOV devu divu vietā, kas vajadzīgas agrāk nevakcinētām personām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

AFLUNOV drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Pašlaik pieejamie dati par bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Dati nav pieejami par bērniem vecumā līdz 6 mēnešiem.

#### Lietošanas veids

Imunizācija jāveic intramuskulāras injekcijas veidā deltveida muskulī.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Anafilaktiska (t.i., dzīvību apdraudoša) reakcija anamnēzē uz kādu no sastāvdaļām vainiecīgām paliekām (olas un cāļa olbaltumvielām, ovalbumīnu, kanamicīna, neomicīna sulfātu, formaldehīdu, hidrokortizonu un cetiltrimetilamonija bromīdu) šajā vakcīnā.

Tomēr pandēmijas gadījumā, kuru izraisījis šajā vakcīnā iekļautais celms, var būt noderīgi ievadīt šo vakcīnu personām ar anafilaksi anamnēzē (kā noteikts augstāk), ar noteikumu, ka vajadzības gadījumā ir tūlīt pieejamas atdzīvināšanas iespējas.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### *Izsekojamība*

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ievadāmo zāļu nosaukums un sērijas numurs ir skaidri jāreģistrē.

Jāievēro piesardzība, ievadot šo vakcīnu personām ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām un to paliekām (olas un cāļa olbaltumvielām, ovalbumīnu, kanamicīna, neomicīna sulfātu, formaldehīdu, hidrokortizonu un cetiltrimetilamonija bromīdu).

Tāpat kā visu injicējamo vakcīnu gadījumā, jānodrošina, lai pēc vakcīnas ievadīšanas, retos gadījumos sākoties anafilaktiskām parādībām, vienmēr būtu viegli pieejama piemērota medicīniska palīdzība un uzraudzība.

Imunizācija jāatliek pacientiem ar febrilām slimībām līdz drudža izzušanai.

Nekādā gadījumā vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli.

Nav datu par AFLUNOV ievadīšanu, izmantojot subkutānu ievadīšanas veidu. Tāpēc veselības aprūpes sniedzējiem ir jānovērtē ieguvumi un potenciālie riski, ievadot vakcīnu personām ar trombocitopēniju vai jebkādu asinsreces traucējumu, kas kontrindicētu intramuskulāru injekciju, ja vien potenciālais ieguvums neatsver asiņošanas risku.

## Aizsardzība pret gripu

A gripai (H5N1) nav pierādīta aizsardzības imūnā korelācija.

Pamatojoties uz humorālās imunitātes atbildes reakcijām uz vakcīnas A/turkey/Turkey/1/2005 celmu pēc divām AFLUNOV devām, aizsargājošu imūnreakciju var neierosināt visiem vakcīnētajiem. Turklāt, antivielu veidošanās pacientiem ar endogēnu vai jatrogēnu imūnsupresiju var būt nepietiekama, lai nodrošinātu aizsardzību.

Klīniskajos pētījumos tika novērota zināmas pakāpes krusteniska reaktīva imunitāte pret H5N1 vīrusiem no grupām, kas atšķiras no vakcīnas celma. Tomēr aizsardzības pakāpe, ko var izraisīt pret citu grupu H5N1 celmiem, nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tā kā ir ieteicama otra deva, ir jāatzīmē, ka nav nekādu drošuma, imūngenitātes vai efektivitātes datu, kas atbalstītu AFLUNOV un citu H5N1 monovalento vakcīnu savstarpēju aizstājamību.

Pēc vai pat pirms vakcinācijas kā psihogēna reakcija uz injekciju ar adatu var rasties sinkope (ģībšana). Atkopšanās laikā var tikt novērotas arī dažādas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski kloniskas locekļu kustības. Jābūt noteiktām procedūrām, lai ģībšanas laikā netiktu radītas traumas.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

AFLUNOV var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālajām gripas vakcīnām bez adjuvanta, un imunizācija jāveic dažādos locekļos.

Nav datu par AFLUNOV ievadīšanu vienlaicīgi ar vakcīnām, kas nav sezonālas gripas vakcīnas bez adjuvanta. Ja tiek apsvērta vienlaicīga ievadīšana ar citu vakcīnu, katra imunizācija ir jāveic atsevišķā locekļā. Jāņem vērā, ka blakusparādības var pastiprināties.

Imunoloģiskā atbildes reakcija var samazināties, ja pacients saņem imūnsupresīvas zāles.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Par sievietēm, kam iestājās grūtniecība klīnisko pētījumu laikā ar AFLUNOV vai līdzīgām pandēmiskām H1N1v vakcīnām ar MF59C.1 adjuvantu, ir iegūti ierobežoti dati.

Tomēr, ir aprēķināts, ka 2009 H1N1 pandēmijas laikā vairāk nekā 90000 sieviešu grūtniecības laikā saņēma H1N1v vakcīnu Focetria (AFLUNOV līdzīgu H1N1 pandēmijas vakcīnu), kas satur tādu pašu daudzumu adjuvanta MF59C.1 kā AFLUNOV.

Pēcreģistrācijas perioda nevēlamo blakusparādību spontānie ziņojumi un intervences pētījums neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu Focetria iedarbības ietekmi uz grūtniecību.

Turklāt, divi plaši novērojuma pētījumi, kas plānoti, lai novērtētu Focetria iedarbības ietekmi grūtniecības laikā, neliecināja par palielinātiem gestācijas diabēta, preeklamsijas, abortu, nedzīvi dzimušo, mazas dzimšanas ķermeņa masas, priekšlaicīgi dzimušo, neonatālās mirstības un iedzimtu anomāliju rādītājiem gandrīz 10000 vakcīnētām grūtniecēm un viņu pēcnācējiem, salīdzinot ar nevakcīnētām kontrolēm.

Tā kā nav paredzēta AFLUNOV lietošana ārkārtas situācijā, tās ievadīšana grūtniecības laikā var tikt atlikta kā piesardzības pasākums.

Veselības aprūpes sniedzējiem ir jānovērtē ieguvums un potenciālie riski, ievadot vakcīnu grūtniecēm, ievērojot oficiālās rekomendācijas.

#### Barošana ar krūti

Nav datu par AFLUNOV lietošanu barošanas ar krūti periodā. Pirms AFLUNOV ievadīšanas barošanas ar krūti periodā ir jānovērtē potenciālie ieguvumi mātei un riski zīdaiņim.

## Fertilitāte

Datu par cilvēku fertilitāti nav. Pētījums ar trušiem neuzrādīja AFLUNOV reproduktīvo vai attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Daži no nevēlamajiem efektiem, kas minēti 4.8. apakšpunktā, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību biežums tika novērtēts septiņos klīniskajos pētījumos veselām personām, kuros bija iesaistīti vairāk nekā 4300 pieaugušo un gados vecāku personu, kas saņēma AFLUNOV (vismaz 7,5 µg HA, ar adjuvantu). No tām 3 872 personas bija 18-60 gadus vecas, 365 personas bija 61-70 gadus vecas un 89 personas bija vecākas par 70 gadiem. Drošuma profils klīniskajos pētījumos, kuros izmantoja AFLUNOV, kas saturēja A/turkey/Turkey/1/2005 vai A/Vietnam/1194/2004 celmu, ir salīdzināms.

Saskaņā ar datiem, kas tika iegūti pētījumā par parastajām blakusparādībām, tika novērota vispārēja vietējo reakciju samazināšanās tendence pēc otrās vakcinācijas, salīdzinot ar pirmo injekciju. Neatkarīgi no antigēna devas gandrīz visos gadījumos sistēmiskās blakusparādības novēroja vakcinācijas dienā (1. diena) vai turpmākajās 3 dienās.

Dati par revakcinācijas devas drošumu AFLUNOV aprobežojas ar trim pētījumiem (V87P1, V87P2 un V87P1E1), kuros bija iekļauti 116 pieaugušie (18-60 gadi) un 56 gados vecākas personas (≥ 61 gads). Reakcijas nepalielinās, kad revakcinācijas deva bija ievadīta 6 – 18 mēnešus vēlāk pēc sākotnējo devu sērijas. Nelielu reakciju palielināšanos pieaugušajiem novēroja, kad revakcinācijas devu ievadīja 18 mēnešus pēc sākotnējo devu sērijas. Gados vecākām personām novēroja reakciju palielināšanos pēc trešās revakcinācijas devas tikai salīdzinājumā ar otro devu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību biežums, par kurām ziņots pēc jebkuras vakcinācijas devas (t.i., 1, 2. vai revakcinācijas), bija līdzīgs un tiek uzskaitīts atbilstoši turpmāk norādītajam MedDRA biežuma iedalījumam un orgānu sistēmu klasifikācijai:

Ļoti bieži (≥ 1/10); Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); Ļoti reti (< 1/10 000).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)		Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša		
Ādas u zemādas audu bojājumi		Svīšana		
Skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Artralģija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Injekcijas vietas pietūkums, sāpes injekcijas vietā, injekcijas vietas sacietējums, injekcijas vietas apsārtums, nogurums, savārgums, drebuļi	Injekcijas vietas ekhimoze, drudzis		Anafilakse

Lielākā daļa šo blakusparādību parasti izzūd pēc 1-2 dienām bez ārstēšanas.

Klīniskie pētījumi īpašās pacientu grupās

Nevēlamās blakusparādības īpašās pacientu grupās tika izvērtētas divos klīniskajos pētījumos, V87\_25 un V87\_26, kuros bija iesaistīti pieaugušie (18-60 gadi) un gados vecākas personas (≥ 61 gads), veselas vai ar jau esošiem medicīniskiem stāvokļiem, vai ar imūnsupresīviem stāvokļiem.

	Pētījums V87_25				Pētījums V87_26			
	Medicīniski stāvokļi		Veseli		Imūnās sistēmas traucējumi		Veseli	
	Pieaugušie (20-60 gadi)*	Gados vecāki (61-84 gadi)*	Pieaugušie (19-60 gadi)*	Gados vecāki (61-79 gadi)*	Pieaugušie (20-60 gadi)*	Gados vecāki (61-84 gadi)*	Pieaugušie (18-59 gadi)*	Gados vecāki (61-91 gadi)*
Personu skaits	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*iesaistītās pacientu grupas faktiskā vecuma intervāls.

Abos pētījumos V87\_25 un V87\_26 AFLUNOV drošums veseliem pieaugušajiem un gados vecākām personām atbilda esošajiem drošuma datiem iepriekšējos klīniskajos pētījumos. Tomēr personām ar imūnās sistēmas traucējumiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem ziņots par nedaudz lielākiem sliktas dūšas (13,0%) rādītājiem. Turklāt, gan personām ar imūnās sistēmas traucējumiem, gan personām ar jau esošiem medicīniskiem stāvokļiem ziņots par lielākiem artralģijas rādītājiem (līdz 23,3%).

Šajos divos pētījumos papildus tika apkopoti un ziņoti dati par šādām atsevišķām nevēlamām blakusparādībām ar šādu biežumu visām pētāmajām personām, kuras saņēma AFLUNOV, neatkarīgi no vecuma vai veselības stāvokļa: caureja (līdz 11,9%), ēstgribas zudums (līdz 10,9%) un vemšana (līdz 1,7%). Abos pētījumos personām ar jau esošiem medicīniskiem un imūnsupresīviem stāvokļiem ziņots par biežāku caureju, ēstgribas zudumu un vemšanu, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem (neatkarīgi no vecuma).

## Pēcreģistrācijas uzraudzība

Nav pieejami pēcreģistrācijas uzraudzības dati par nevēlamām blakusparādībām pēc AFLUNOV lietošanas.

## Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Focetria (AFLUNOV līdzīga H1N1 pandēmijas vakcīna), kas satur tādu pašu daudzumu MF59C.1 adjuvantu kā AFLUNOV un ir atļauta lietošanai bērniem no 6 mēnešu vecuma, pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām.

## Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Limfadenopātija

## Imūnās sistēmas traucējumi

Alerģiskas reakcijas, anafilakse, ieskaitot aizdusu, bronhu spazmas, balsenes pietūkumu, kas retos gadījumos izraisa šoku

## Nervu sistēmas traucējumi

Galvassāpes, reibonis, miegainība, ģībonis. Neuroloģiski traucējumi, piemēram, neiralģija, parastēzija, krampji un neirīts

## Sirds funkcijas traucējumi

Sirdsklauves, tahikardija

## Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Klepus

## Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā un caureja

## Ādas un zemādas audu bojājumi

Vispārējas ādas reakcijas, tajā skaitā nieze, nātrene vai nespēcīgi izsitumi, angioedēma

## Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Muskuļu vājums, sāpes ekstremitātēs

## Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Astēnija

Papildus pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām visās vecuma grupās saistībā ar sezonālu trivalentu gripas vakcīnu bez adjuvanta un sezonālu trivalentu gripas vakcīnu ar MF59 adjuvanta apakšvienību, kas apstiprināta lietošanai personām 65 gadu vecumā un vecākām.

## Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Trombocitopēnija (dažos gadījumos atgriezeniskais trombocītu skaita samazinājums ir mazāks nekā 5000/mm<sup>3</sup>)

## Nervu sistēmas traucējumi

Neuroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomiēlīts un Gijēna-Barē sindroms

## Asinsvadu sistēmas traucējumi

Vaskulīts, kas var būt saistīts ar pārejošu nieru iesaistīšanos

## Ādas un zemādas audu bojājumi

### Daudzformu eritēma

### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Plašs pietūkums ekstremitātē, kurā veikta injekcija, kas saglabājas ilgāk par vienu nedēļu, celulītam līdzīga reakcija injekcijas vietā (dažos gadījumos pietūkums, sāpes un apsārtums bija lielāks par 10 cm un ilga vairāk par 1 nedēļu)

### Pediātriskā populācija

AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) nevēlamo blakusparādību sastopamība ir izvērtēta vienā klīniskā pētījumā (V87P6) bērniem (vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem). Neatkarīgi no vecuma reaktogenitāte bija augstāka pēc pirmās devas nekā pēc otrās. Reaktogenitāte pēc trešās devas, kuru ievadīja 12 mēnešus pēc pirmās devas, bija augstāka nekā pēc pirmās un otrās devas. Personu skaits, kurām novēroja vietējas reakcijas, bija augstāks lielāka vecuma grupās, galvenokārt sakarā ar lielāku sūdzību skaitu par sāpēm. Maziem bērniem visbiežāk novērotās vietējās reakcijas bija eritēma un sāpīgums; visbiežāk novērotās sistēmiskās reakcijas bija aizkaitināmība un pastiprināta raudāšana. Bērniem un pusaudžiem visbiežāk novērotā vietējā reakcija bija sāpes; nogurums un galvassāpes bija visbiežāk novērotās sistēmiskās reakcijas. Visās vecuma grupās drudzi novēroja procentuāli nelielai personu daļai.

	<b>1. injekcija</b>	<b>2. injekcija</b>	<b>3. injekcija</b>
	<b>AFLUNOV</b>	<b>AFLUNOV</b>	<b>AFLUNOV</b>
<b>Bērni (6-&lt; 36 mēnešus veci)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>	<b>N=124</b>
Visas	76%	68%	80%
Vietējas	47%	46%	60%
Sistēmiskas	59%	51%	54%
Drudzis $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	0%	0%	0%
Citas blakusparādības	54%	49%	35%
<b>Bērni (3-&lt; 9 gadus veci)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>	<b>N=85</b>
Visas	72%	68%	79%
Vietējas	66%	58%	74%
Sistēmiskas	32%	33%	45%
Drudzis $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	4%	2%	6%
Citas blakusparādības	36%	31%	19%
<b>Pusaudži (9-&lt; 18 gadus veci)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>	<b>N=83</b>
Visas	91%	82%	89%
Vietējas	81%	70%	81%
Sistēmiskas	69%	52%	69%
Drudzis $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	0%	1%	2%
Citas blakusparādības	30%	27%	22%

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņu par pārdozēšanas gadījumu.



## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. FARMAKODINAMISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: gripas vakcīna, ATĶ kods: J07BB02.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AFLUNOV klīniskie pētījumi veikti ar iepriekšējo A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (1.grupa) vai pašreizējo A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) vakcīnas celmu (2.2.1. grupa).

Imūnā atbildes reakcija pret AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) un A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Pieaugušie (18-60 gadus veci)

Tika veikts II fāzes klīniskais pētījums (V87P1) ar AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), iesaistot 312 veselus pieaugušos. Ar triju nedēļu intervālu 156 veseliem pieaugušajiem tika ievadītas divas devas AFLUNOV. Imūngenitāte tika novērtēta 149 personām. III fāzes klīniskā pētījumā (V87P13) tika iesaistītas 2693 pieaugušas personas un 2566 personas ar triju nedēļu intervālu saņēma divas devas AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Imūngenitāte tika novērtēta personu apakšgrupā (N=197). Trešajā klīniskajā pētījumā (V87P11) tika iesaistīti 194 pieaugušie, kas ar triju nedēļu intervālu saņēma divas devas AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005). Imūngenitāte tika novērtēta 182 personām.

Seroprotekcijas līmenis\*, serokonversijas līmenis\*\* un serokonversijas faktors\*\*\* anti-HA antivielai pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004 un pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 pieaugušajiem, mērot ar SRH analīzi, bija šāds:

Anti-HA antiViela (SRH)	V87P1. pētījums A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=149	V87P13. pētījums A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=197	V87P11. pētījums A/turkey/Turkey/1/2005 21 dienu pēc 2. devas N=182
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antiViela (SRH)	V87P13. pētījums A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=69	V87P13. pētījums A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=128	-
Sākotnējais seroloģiskais stāvoklis	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serokonversijas faktors (95% TI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm<sup>2</sup>.

\*\* Serokonversija tika definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm<sup>2</sup> personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums ≤ 4 mm<sup>2</sup>) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums > 4 mm<sup>2</sup>) bija seropozitīvas.

\*\*\* SRH vidējais ģeometriskais līmenis (VGL).

Mikroneutralizācijas (MN) analīzes rezultāti pret homologu A/Vietnam/1194/2004 uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeni, attiecīgi, robežās no 67% (60-74) līdz 85% (78-90) un no 65% (58-72) līdz 83% (77-89). Imūnreakcija pret vakcināciju, novērtējot ar MN analīzi, saskan ar rezultātiem, kas iegūti ar SRH analīzi.

Pētījumā V87P11 MN rezultāti pret homologu A/turkey/Turkey/1/2005 uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeņus, attiecīgi, 85% (79-90) un 93% (89-96). Imūnā atbildes reakcija uz vakcināciju, novērtējot ar MN analīzi, saskan ar rezultātiem, kas iegūti ar SRH.

Antivielu saglabāšanās pēc primārās vakcinācijas šajā populācijā tika novērtēta ar hemaglutinācijas inhibīcijas (HI), SRH un MN analīzēm. Salīdzinot ar antivielu līmeni, kas sasniegts 43. dienā pēc primārās vakcinācijas grafika pabeigšanas, antivielu līmenis 202. dienā bija samazinājies par 1/5 līdz 1/2 no iepriekšējā līmeņa.

#### Gados vecākas personas ( $\geq 61$ gadi)

Seroprotekcijas līmenis\*, serokonversijas līmenis\*\* un serokonversijas faktors\*\*\* anti-HA antivielai pret H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 un pret A/turkey/Turkey/1/2005) 61 gadu vecām un vecākam personām (ierobežots personu skaits bija vecākas par 70 gadiem; N=123), mērot ar SRH analīzi trīs klīniskos pētījumos, bija šāds:

Anti-HA antiViela (SRH)	V87P1. pētījums A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=84 <sup>a</sup>	V87P13. pētījums A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=210 <sup>b</sup>	V87P11. pētījums A/turkey/Turkey/1/2005 21 dienu pēc 2. devas N=132 <sup>c</sup>
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antiViela (SRH)	V87P13. pētījums A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=66	V87P13. pētījums A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=143
Sākotnējais seroloģiskais stāvoklis	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	82% (70-90)	54% (45--62)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup> Vecums 62-88 gadi; <sup>b</sup> vecums 61-68 gadi; <sup>c</sup> vecums 61-89 gadi.

\* Seroprotekcija: SRH laukums  $\geq 25 \text{ mm}^2$ .

\*\* Serokonversija tika definēta kā SRH laukums  $\geq 25 \text{ mm}^2$  personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums  $> 4 \text{ mm}^2$ ) bija seropozitīvas.

\*\*\* SRH VGL.

MN analīzes rezultāti pret homologu A/Vietnam/1194/2004 uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeni, attiecīgi, robežās no 57% (50-64) līdz 79% (68-87) un no 55% (48-62) līdz 58% (47-69).

MN analīzes rezultāti, līdzīgi kā SRH rezultāti, parādīja spēcīgu imūnreakciju gados vecāku personu populācijā pēc pirmās vakcinācijas sērijas pabeigšanas.

Pētījumā V87P11 MN rezultāti pret homologo A/turkey/Turkey/1/2005 uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeņus, attiecīgi, 68% (59-75) un 81% (74-87). Imūnā atbildes reakcija uz vakcināciju, novērtējot ar MN analīzi, saskan ar rezultātiem, kas iegūti ar SRH.

Pamatojoties uz V87P1, V87P11 un V87\_13 pētījumos iegūtajiem datiem, antivielu saglabāšanās pēc primārās vakcinācijas gados vecākām personām, novērtējot ar hemaglutinācijas inhibīciju (HI), SRH un MN analīzēm, 202. dienā samazinājās no 1/2 uz 1/5, salīdzinot ar pēcvakcinācijas līmeni 43. dienā pēc primārā grafika pabeigšanas. Līdz 50% (N=33) no gados vecākām personām vecumā no 62 līdz 88 gadiem, kas bija imunizētas ar AFLUNOV pētījumā V87P1, pēc sešiem mēnešiem bija seroprotekcija.

Trešā (revakcinācijas) AFLUNOV deva tika ievadīta 6 mēnešus vēlāk pēc primārās vakcinācijas. Parādīti SRH rezultāti.

Seroprotekcijas līmenis\*, serokonversijas līmenis\*\* un serokonversijas faktors\*\*\* anti-HA antivielai pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, mērot ar SRH analīzi, bija šāds:

	V87P1. pētījums, pieaugušie, revakcinācija pēc 2. devas	V87P2. pētījums, pieaugušie, revakcinācija pēc 2. devas	V87P1. pētījums, gados vecākas personas, revakcinācija pēc 2. devas
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* Seroprotekcija: SRH laukums  $\geq 25 \text{ mm}^2$ .

\*\* Serokonversija tika definēta kā SRH laukums  $\geq 25 \text{ mm}^2$  personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums  $> 4 \text{ mm}^2$ ) bija seropozitīvas.

\*\*\* SRH VĢL.

#### Krusteniskās reaktivitātes dati pieaugušajiem

*A/Vietnam/1194/2004 izraisītās imūnās atbildes krusteniskā reaktivitāte pret A/turkey/Turkey/1/2005 un A/Indonesia/5/2005*

Bija konstatējama zināma heterologa imūnā atbildes reakcija pret A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; grupa 2.2.1) un A/Indonesia/5/2005 (gupa 2.1) kā pēc otrās, tā arī trešās vakcinācijas, norādot uz krustenisku reaktivitāti 1. grupas vakcīnai pret 2. grupas celmiem.

Seroprotekcijas līmenis\*, serokonversijas līmenis\*\* un serokonversijas faktors\*\*\* anti-HA antivielām pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 pēc 2. devas pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, mērot ar SRH un HI analīzēm, bija šāds.

	Anti-HA antiiviela	V87P12 pētījums 21 dienu pēc 2. devas N=60	V87P3 pētījums 21 dienu pēc 2. devas N=30	V87P13 pētījums 21 dienu pēc 2. devas N=197
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)**	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serokonversijas faktors (95% TI)***	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Seroprotekcija: SRH laukums  $\geq 25 \text{ mm}^2$ .

\*\* Serokonversija tika definēta kā SRH laukums  $\geq 25 \text{ mm}^2$  personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums  $> 4 \text{ mm}^2$ ) bija seropozitīvas.

\*\*\* SRH VĢL.

° mērot ar SRH analīzi  $\geq 40$ .

°° HI VĢL.

MN rezultāti augstāk redzamās tabulas trijos klīniskajos pētījumos parādīja, ka seroprotekcijas līmenis un serokonversijas līmenis pret A/turkey/Turkey/2005 ir, attiecīgi, robežās no 10% (2-27) līdz 39% (32-46) un no 10% (2-27) līdz 36% (29-43). MN rezultāti pret A/turkey/Turkey/2005 deva VĢL robežās no 1,59 līdz 2,95.

*A/turkey/Turkey/1/2005 izraisītās imūnās atbildes reakcijas krusteniskā reaktivitāte pret A/Indonesia/5/2005 un A/Vietnam/1194/2004*

Heterologā imūnā atbildes reakcija pret A/Indonesia/5/2005 (2.1 grupa) bija konstatējama V87P11 pētījumā pēc otrās vakcinācijas, norādot uz 2.2.1 grupas vakcīnas krustenisko reaktivitāti pret 2.1 grupas celmiem.

Seroprotekcijas līmenis\*, serokonversijas līmenis\*\* un serokonversijas faktors\*\*\* anti-HA antiivielām pret H5N1 A/Indonesia/5/2005 un A/Vietnam/1194/2004 pēc 2. devas pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākām personām ( $\geq 61$  gadi), mērot ar SRH un HI analīzēm, bija šāds.

Anti-HA antiiviela		V87P11 pieaugušie (18-60 gadi.) N=182		V87P11 gados vecākas personas ( $\geq 61$ -89 gadi) <sup>a</sup> N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversijas faktors (95% TI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)

Anti-HA antiviela		V87P11 pieaugušie (18-60 gadi.) N=182		V87P11 gados vecākas personas (≥61-89 gadi) <sup>a</sup> N=132	
		N=194		N=148	
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI) <sup>o</sup>	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversijas līmenis (95% TI) <sup>o</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversijas faktors (95% TI) <sup>oo</sup>	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

<sup>a</sup> iesaistītās populācijas faktiskais vecuma intervāls.

\* Seroprotekcija: SHR laukums  $\geq 25 \text{ mm}^2$ .

\*\* Serokonversija tika definēta kā SRH laukums  $\geq 25 \text{ mm}^2$  personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums  $> 4 \text{ mm}^2$ ) bija seropozitīvas.

\*\*\* vidējais ģeometriskais SRH līmenis.

<sup>o</sup> mērot ar SRH analīzi  $\geq 40$ .

<sup>oo</sup> vidējais ģeometriskais HI līmenis.

MN rezultāti A/Indonesia/5/2005 gadījumā uzrādīja seroprotekcijas līmeni 38% (31-45) pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem un 14% (8-20) gados vecākām personām ( $\geq 61$  gads); serokonversijas līmeni 58% (50-65) pieaugušajiem un 30% (23-38) gados vecākām personām un, beidzot, VGL 4,67 (3,95-5,56) pieaugušajiem un 2,19 (1,86-2,58) gados vecākām personām.

MN rezultāti A/Vietnam/1194/2004 gadījumā uzrādīja seroprotekcijas līmeni 10% (6-16) pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem un 6% (3-11) gados vecākām personām ( $\geq 61$  gads); serokonversijas līmeni 19% (13-25) pieaugušajiem un 7% (4-13) gados vecākām personām un, beidzot, VGL 1,86 (1,63-2,12) pieaugušajiem un 1,33 (1,17-1,51) gados vecākām personām.

#### Ilglaicīgā imūnā atmiņa pēc revakcinācijas:

Viena vakcinācija ar AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) ierosināja augstu un ātru seroloģisko atbildi personām, kuras bija pirms 6-8 gadiem vakcinētas ar divām devām citas H5N surogātvakcīnas, kurai ir tāda pati zāļu forma, bet tiek izmantots celms H5N3.

I fāzes klīniskajā pētījumā (V87P3) pieaugušas personas 18-65 gadu vecumā, kuras 6-8 gadus iepriekš saņēma pirmo vakcināciju ar 2 devām H5N3 vakcīnas/A/Duck/Singapore/97 ar MF59 adjuvantu, saņēma 2 AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) revakcinācijas devas. SRH rezultāti pēc pirmās devas, kas imitēja pirmspandēmijas pirmo vakcināciju kopā ar vienu heterologu revakcinācijas devu, atklāja 100% (74-100) seroprotekcijas un serokonversijas rādītājus un 18 reizes palielinātu SRH laukumu (vidējais ģeometriskais).

#### Alternatīvi vakcinācijas grafiki

Klīniskajā pētījumā, kurā novērtēja 4 dažādus vakcinācijas grafikus, iesaistot 240 personas vecumā no 18 līdz 60 gadiem, otro devu ievadot 1, 2, 3 vai 6 nedēļas pēc pirmās AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) devas, visās vakcinācijas grafika grupās pēc trim nedēļām no 2. vakcinācijas tika sasniegti augsti antivielu līmeņi, novērtējot ar SRH. SRH seroprotekcijas līmeņi bija intervālā no 86% līdz 98%, serokonversija bija no 64% līdz 90%, un vidējais ģeometriskais līmenis no 2,92 līdz 4,57. Imūnā atbildes reakcija bija mazāka tajā grupā, kas saņēma 2. devu pēc 1 nedēļas, un lielāka grupās, kuru grafikā bija garāki intervāli.

#### Personas ar esošiem medicīniskiem vai imūnsupresīviem stāvokļiem:

AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) imūngenitāte pieaugušām (18-60 gadi) un gados vecākām personām ( $\geq 61$  gadiem) ar esošiem medicīniskiem (pētījums V87\_25) vai imūnsupresīviem stāvokļiem (galvenokārt ar HIV inficētām personām) (pētījums V87\_26) salīdzinājumā ar veselīgiem pieaugušajiem

(18-60 gadi) un gados vecākām personām ( $\geq 61$  gadiem) tika izvērtēta divos randomizētos III fāzes kontrolētos klīniskajos pētījumos (ar sezonālu trivalentu inaktivētu apakšvienības gripas vakcīnu ar adjuvantu MF59, kas apstiprināta lietošanai gados vecākām personām no 65 gadu vecuma, kā salīdzinājuma zāles). V87\_25 un V87\_25 pētījumā attiecīgi 96 un 67 personas bija vecākas par 70 gadiem. Abos pētījumos AFLUNOV imūngenitāte pierādīja ar HI, SRH un MN analizēm gan pēc pirmās, gan pēc otrās devas.

Vidējais ģeometriskais laukums\*, seroprotekcijas līmenis\*, serokonversijas līmenis\* un serokonversijas faktors\*\* anti-HA antivielām pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, mērot ar SRH analizēm, 21 dienu pēc 2. devas bija šāds:

V87_25 pētījums				
	Pieaugušie (20-60 gadi) <sup>a</sup>	Pieaugušie (19-60 gadi) <sup>a</sup>	Gados vecākas personas (61-84 gadi) <sup>a</sup>	Gados vecākas personas (61-79 gadi) <sup>a</sup>
Anti-HA antivielas (SRH)	Medicīniski stāvokļi N=140	Veseli N=57	Medicīniski stāvokļi N=143	Veseli N=57
Vidējais ģeometriskais laukums (95% TI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversijas līmenis (95% TI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversijas faktors (95% TI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
V87_26 pētījums				
	Pieaugušie (20-60 gadi) <sup>a</sup>	Pieaugušie (18-59 gadi) <sup>a</sup>	Gados vecākas personas (61-84 gadi) <sup>a</sup>	Gados vecākas personas (61-91 gadi) <sup>a</sup>
Anti-HA antivielas (SRH)	Ar imūnās sistēmas traucējumiem N=143	Veseli N=57	Ar imūnās sistēmas traucējumiem N=139	Veseli N=62
Vidējais ģeometriskais laukums (95% TI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversijas līmenis (95% TI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversijas faktors (95% TI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> iesaistītās populācijas faktiskais vecuma intervāls.

\* mērot ar SRH analīzi seroprotekcijas līmenis: SRH laukums  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, serokonversija: SRH laukums  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> pētāmajām personām ar sākotnējā stāvokļa SRH laukumu  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> vai vismaz 50% SRH laukuma palielināšanos pētāmajām personām ar  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* SRH vidējā ģeometriskā attiecība.

Divu klīnisko pētījumu HI rezultāti atklāja zemākus rādītājus nekā iepriekšējos pētījumos ziņotie rādītāji. Serokonversijas līmenis pret homologu A/turkey/Turkey/1/2005 bija robežās no 37,50% līdz 43,10% veseliem pieaugušajiem un no 19,18% līdz 26,47% pieaugušajiem ar imūnsupresīviem vai esošiem medicīniskiem stāvokļiem; attiecīgi serokonversijas līmenis bija robežās no 21,43% līdz 30,65% veselām pieaugušajām personām un no 24,49% līdz 27,86% gados vecākām personām ar

imūnsupresīviem vai esošiem medicīniskiem stāvokļiem. Līdzīgu tendenci novēroja attiecībā uz seroprotekcijas līmeni abos pētījumos.

MN rezultāti pret homologu A/turkey/Turkey/1/2005 liecina par serokonversijas līmeni 66,67% veseliem pieaugušajiem, kas bija robežās no 33,57% līdz 54,14% pieaugušajiem ar imūnsupresīviem vai esošiem medicīniskiem stāvokļiem; attiecīgi serokonversijas līmenis bija robežās no 24,39% līdz 29,03% veselām gados vecākam personām un no 31,65% līdz 39,42% gados vecākām personām ar imūnsupresīviem vai esošiem medicīniskiem stāvokļiem. Līdzīgu tendenci novēroja attiecībā uz seroprotekcijas līmeni abos pētījumos.

Abos pētījumos, V87\_25 un V87\_26, zemāks antivielu līmenis (mērot ar HI, SRH un MN analīzi) un samazināts seroprotekcijas līmenis pieaugušām un gados vecākām personām ( $\geq 61$  gadu vecumā) ar esošiem medicīniskiem stāvokļiem vai imūnsupresīviem stāvokļiem liecina, ka AFLUNOV var neuzrādīt tādu pašu aizsardzības līmeni pret A/H5N1 celmu, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šie pētījumi nodrošināja ierobežotus imūngenitātes datus personām ar noteiktiem esošiem medicīniskiem (īpaši nieru darbības traucējumiem un perifēru sirds un asinsvadu slimību) un imūnsupresīviem stāvokļiem (īpaši transplantāta saņēmējiem un pacientiem, kuri saņem vēža ārstēšanu). Šajos pētījumos zemāks antivielu līmenis un samazināts seroprotekcijas līmenis pret homologu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 tika noteikts arī veselām gados vecākām personām, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem, kaut arī iepriekšējie pētījumi liecināja par pietiekamas imūngēniskas atbildes reakcijas indukciju pret H5N1 celmiem (informāciju par gados vecākām personām skatīt iepriekš).

#### Pieejamie dati pediatrikajā populācijā

Tika veikts klīniskais pētījums (V87P6) ar AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), iesaistot 471 bērnu vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Divas AFLUNOV devas tika ievadītas ar triju nedēļu intervālu un trešā deva 12 mēnešus pēc pirmās devas. Pēc 3 nedēļām no 2. vakcinācijas (43. dienā) visās vecuma grupās (t.i., 6-35 mēneši, 3-8 gadi un 9-17 gadi) tika sasniegts augsts antivielu līmenis pret A/Vietnam/1194/2004, novērtējot ar SRH un HI analīzēm, kā parādīts tabulā zemāk\*. Šajā pētījumā netika novērota neviena ar vakcīnu saistīta nopietna nevēlama blakusparādība.

		<b>Bērni (6-&lt; 36 mēnešus veci)</b>	<b>Bērni (3-&lt; 9 gadus veci)</b>	<b>Pusaudži (9-&lt; 18 gadus veci)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
HI	% SP (95% TI) 43. diena	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	VĢL 43. diena:1. dienu	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SK (95% TI) 43. diena	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
SRH		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
	% SP (95% TI) 43. diena	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	VĢL (95% TI) 43. diena:1. dienu	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SK (95% TI) 43. diena	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)

SP = seroprotekcija.

SK = serokonversija.

MN analīzes rezultāti pret A/Vietnam/1194/2004 liecina par seroprotekcijas līmeni 99% (95% TI: 94-100); serokonversijas līmenis robežās no 97% (95% TI: 91-99) līdz 99% (95% TI: 96-100) un VĢL robežās no 29 (95% TI: 25-35) līdz 50% (95% TI: 44-58).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus AFLUNOV vienā vai vairākās pediatrikās populācijās apakšgrupās par aktīvo imunizāciju pret A tipa gripas vīrusu H5N1 apakštipu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

#### Informācija no neklīniskiem pētījumiem

Efektivitātes pārbaude pret vīrusiem, kas homologi un heterologi attiecībā uz vakcīnas celmiem tika veikta ar baltā seska modeli. Tika testēta AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) un AFLUNOV līdzīga H5N1 vakcīna (līdzīga A/turkey/Turkey/1/2005). Dzīvnieki saņēma vienu vai divas devas vakcīnas, kas satur 3,75 vai 7,5 mikrogramus antigēna, kam sekoja inficēšana ar letālu A/Vietnam/1203/04 vīrusu devu.

Visi dzīvnieki, kas saņēma 2 devas AFLUNOV, tika aizsargāti, no dzīvniekiem, kas saņēma vienu AFLUNOV devu, tika aizsargāti 94%. No dzīvniekiem, kurus inficēja ar celmu, heterologu vakcīnas celmam, pēc 2 vakcīnas devām bija aizsargāti 87%, un viena heterologās vakcīnas deva pasargāja 56% dzīvnieku.

Līdzīgā pētījumā intranazāla inficēšana tika atlikta uz aptuveni 4 mēnešiem pēc 2. vakcīnas devas ievadīšanas. Šajā pētījumā 100% dzīvnieku bija aizsargāti pret inficēšanu ar homologu vīrusu un 81% dzīvnieku bija aizsargāti pret inficēšanu ar heterologu vīrusu. Vakcinācija aizsargāja dzīvniekus no inficēšanās pēc letālas devas ievadīšanas pat tad, kad HI antivielu titri bija zemi vai nenosakāmi.

Tika pārbaudīta arī aizsardzības efektivitāte pret heterologo A/Indonesija/5/2005 vīrusu. Seski saņēma vienu vai divas devas vakcīnas (A/Vietnam/1194/2004). Divas vakcīnas devas aizsargāja 92% dzīvnieku, un viena vakcīnas deva aizsargāja 50% dzīvnieku pret inficēšanos ar A/Indonesija/5/2005 vīrusu. Vakcinētajās grupās bija samazināts plaušu bojājums. Vīrusu izdalīšanās un vīrusu titri plaušās arī bija samazināti, norādot, ka vakcinācija var samazināt vīrusu pārneses risku.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Nav piemērojamas.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskie dati, kas iegūti ar AFLUNOV un ar sezonālo gripas vakcīnu, kas satur adjuvantu MF59C.1, pamatojoties uz parastajiem atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem, lokālo panesību, mātišu fertilitāti un reproduktīvo un attīstības toksicitāti (līdz laktācijas perioda beigām), neliecina par īpašiem draudiem cilvēkiem.

# **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

## **6.1. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds  
Kālija hlorīds (E508)  
Kālija dihidrogēnfosfāts (E340)  
Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts (E339)  
Magnija hlorīda heksahidrāts (E511)  
Kalcija hlorīda dihidrāts (E509)  
Ūdens injekcijām

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. apakšpunktā.

## **6.2. Nesaderība**

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



### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabājiet oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

0,5 ml pilnšļirce (I tipa stikls) ar virzuli-korķi (brombutilkaučuks).

Iepakojumi ar 1 vai 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Pirms lietošanas viegli sakratīt.

Pēc sakratīšanas parasts AFLUNOV izskats ir pienbalta suspensija.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet suspensiju. Ja novērojamas daļiņas un/vai neparasts izskats, vakcīna ir jāizmet.

Neizlietoto vakcīnu vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itālija.

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/10/658/001-002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 29. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 17. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Lielbritānija

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Nīderlande

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

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

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PADZ)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

PADZ iesniegšana, kad AFLUNOV lieto gripas pandēmijas laikā:

Pandēmijas situācijā ikgadējā PADZ iesniegšanas biežums varētu būt nepietiekams, lai uzraudzītu drošumu pandēmijas vakcīnai, kurai īsā laika periodā ir sagaidāms augsts lietošanas biežums. Šāda situācija prasa ātru drošuma informācijas paziņošanu, kurai var būt vislielākā nozīme uz ieguvuma–riskā attiecību pandēmijas laikā. Apkopotas drošuma informācijas tūlītējai analīzei, ņemot vērā lietošanas biežumu, būs izšķiroša loma regulējošo iestāžu lēmumu pieņemšanā un vakcinējamās populācijas aizsardzībā.

Tā rezultātā, līdzko ir definēta pandēmija un lietota zoonozes vakcīna, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz biežāki vienkāršoti PADZ ar biežumu, kas definēts Riska pārvaldības plānā (RPP).

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KĀRBA

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AFLUNOV suspensija injekcijām pilnšļircē.

Zoonozes gripas vakcīna (H5N1) (virsmas antigēns, inaktivēts, ar adjuvantu)

Zoonotic influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted)

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena 0,5 ml deva satur: gripas vīrusa virsmas antigēni (hemaglutinīns un neiraminidāze), pavairots apaugļotās olās vistām, kas izaudzētas no veselīgiem cāļiem, celms:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) līdzīgs celms (NIBRG-23) (2.2.1 grupa) 7,5 mikrogrami hemaglutinīna

**Adjuvants:** MF59C.1, eļļa ūdens emulsijā, kas sastāv no skvalēna kā eļļas fāzes, kas stabilizēta ar polisorbātu 80, sorbitāna trioleātu, nātrija citrātu un citronskābi.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds

Kālija hlorīds (E508)

Kālija dihidrogēnfosfāts (E340)

Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts (E339)

Magnija hlorīda heksahidrāts (E511)

Kalcija hlorīda dihidrāts (E509)

Ūdens injekcijām

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijai.

1 pilnšļirce (0,5 ml)

10 pilnšļircēs (0,5 ml)

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ievadīšanai intramuskulāri deltveida muskulī.

Brīdinājums: neinjicēt intravaskulāri vai intradermāli.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas viegli sakratīt.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabājiet oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itālija.

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/10/658/001 1 pilnšļirce

EU/1/10/658/002 10 pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**



**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ŠĻIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

AFLUNOV injekcija  
H5N1 zoonozes gripas vakcīna  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,5 ml

**6. CITA**

Uzglabāt ledusskapī.  
Seqirus S.r.l. – Itālija

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### AFLUNOV suspensija injekcijām pilnšļircē.

Zoonozes gripas vakcīna (H5N1) (virsma antigēns, inaktivēts, ar adjuvantu)

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir AFLUNOV un kādam nolūkam to lieto**

AFLUNOV ir vakcīna lietošanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, ko paredzēts lietot zoonozes gripas vīrusa (no putniem) epidēmijas ar iespējamu pandēmiju apstākļos, lai novērstu H5N1 vīrusu, kas līdzīgi 6. punktā norādītajam vakcīnas celmam, izraisītu gripu.

Zoonozes gripas vīrusi dažreiz var inficēt cilvēkus un izraisīt slimību, kas var būt viegla augšējo elpceļu infekcija (drudzis un klepus) vai ātri progresēt līdz smagai pneimonijai, akūtam respiratoram distresa sindromam, šokam un pat nāvei. Cilvēki inficējas galvenokārt saskaroties ar inficētiem dzīvniekiem, bet infekcija viegli neizplatās cilvēku vidū.

AFLUNOV ir paredzēta arī lietošanai, ja sagaidāma iespējama tādā pašā vai līdzīga celma izraisīta pandēmija. Kad personai ievada vakcīnu, imūnā sistēma (ķermeņa dabīgā aizsargsistēma) veidos pati savu aizsardzību (antivielas) pret šo slimību. Neviena no šīs vakcīnas sastāvdaļām nevar izraisīt gripu.

Tāpat kā citas vakcīnas, AFLUNOV var nedot visām vakcinētajām personām pilnu aizsardzību.

#### **2. Kas jums jāzina pirms AFLUNOV lietošanas**

**Nelietojiet AFLUNOV šādos gadījumos:**

- ja Jums agrāk ir bijusi dzīvību apdraudoša alerģiska reakcija uz kādu no AFLUNOV sastāvdaļām (minētas 6. punktā) vai uz kādu no vielām, kas vakcīnas sastāvā var būt nelielā daudzumā, proti: olas un cāļa olbaltumvielas, ovalbumīns, formaldehīds, kanamicīna un neomicīna sulfāts (antibiotikas), hidrokortizons vai cetiltrimetilamonija bromīds (CTAB). Alerģiskas reakcijas pazīmes var ietvert niezošus ādas izsitumus, elpas trūkumu un sejas vai mēles pietūkumu. Tomēr pandēmijas gadījumā Jums var būt piemērota vakcinēšanās ar AFLUNOV, ja alerģiskas reakcijas gadījumā ir tūlīt pieejama atbilstoša medicīniska palīdzība.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms šīs vakcīnas saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija uz kādu no šajā vakcīnā esošajām sastāvdaļām, uz olas un cāļa olbaltumvielu, ovalbumīnu, formaldehīdu, kanamicīna un neomicīna sulfātu (antibiotikām), hidrokortizonu vai cetiltrimetilamonija bromīdu (CTAB) (papildu informāciju skatīt 6. punktā);
- ja Jums ir smaga infekcija ar drudzi (pāri par 38°C). Ja tas attiecas uz Jums, tad Jūsu vakcinācija parasti tiks atlikta, līdz jutīsieties labāk. Neliela infekcija, piemēram, saaukstēšanās, nevar būt par iemeslu vakcinācijas atlikšanai, bet Jūsu ārstam vai medmāsai ir jādod padoms, vai Jums tomēr būtu jāvakcinējas ar AFLUNOV;
- ja Jums veic asins analīzi, lai meklētu pierādījumus noteiktai vīrusu infekcijai. Pirmajās nedēļās pēc vakcinācijas ar AFLUNOV šo testu rezultāti var būt nepareizi. Pastāstiet ārstam, kas pieprasa šos testus, ka Jums nesen ievadīta AFLUNOV;
- imūndeficīta gadījumā AFLUNOV drīkst ievadīt, bet var neveidoties aizsargājoša imūna atbildes reakcija.

Lūdzu, informējiet savu ārstu vai medmāsu, ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli veidojas asins izplūdumi (zilumi).

Pēc vai pat pirms injekcijas ar adatu var rasties ģībonis. Ja esat jau ģībis citu injekciju laikā, pastāstiet to ārstam vai medmāsai.

AFLUNOV var neaizsargāt pilnīgi visus, kas ir vakcinēti, īpaši gados vecākus cilvēkus un tos, kuriem ir novājināta imūnā sistēma, piemēram, HIV pacientus, vai tos, kuriem ir esoši ilgstoši medicīniski traucējumi, piemēram, cukura diabēts, plaušu slimība vai sirdsdarbības traucējumi. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vāja imūnā sistēma vai esoši ilgstoši medicīniski traucējumi.

Jebkurā no šiem gadījumiem, **PASTĀSTIET SAVAM ĀRSTAM VAI MEDMĀSAI**, jo vakcinācija var nebūt ieteicama vai to vajag atlikt.

## **Citas zāles un AFLUNOV**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, vai esat nesen saņēmis kādu citu vakcīnu.

Ar pieaugušajiem iegūtie dati parādīja, ka AFLUNOV var ievadīt vienlaikus ar sezonālajām gripas vakcīnām bez adjuvanta, veicot injekcijas atsevišķos locekļos. Nav informācijas par AFLUNOV ievadīšanu ar vakcīnām, kas nav pretgripas vakcīnas. Ja nav iespējams izvairīties no AFLUNOV ievadīšanas ar citu vakcīnu, injicējiet vakcīnu. Šādos gadījumos Jums ir jāzina, ka blakusparādības var izpausties intensīvāk.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms vakcīnas saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ārstam ir jānovērtē ar šīs vakcīnas saņemšanu saistītie ieguvumi un potenciālie riski.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Daži no 4. punktā "Iespējamās blakusparādības" minētajiem efektiem var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

## **AFLUNOV satur nātriju un kāliju**

AFLUNOV satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) un mazāk nekā 1 mmol kālija (39 mg) vienā 0,5 ml devā, t.i. pēc būtības nesatur nātriju vai kāliju.

### **3. Kā lietot AFLUNOV**

Jūsu ārsts vai medmāsa ievadīs šo vakcīnu saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem. Vakcīnu injicēs augšdelma muskuļos (deltveida muskuļi). Vakcīnu nekad nedrīkst ievadīt vēnā.

Pieaugušie no 18 gadu vecuma:

Ievada vienu 0,5 ml devu. Otra 0,5 ml deva ir jāievada pēc vismaz 3 nedēļām.

Ir ierobežota pieredze ar personām, kas vecākas par 70 gadiem.

#### **Lietošana bērniem**

Bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem

Ir ierobežota pieredze par lietošanu bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Šajā vecuma grupā vakcinācija pašreiz nav ieteicama.

Bērni jaunāki par 6 mēnešiem

Šajā vecuma grupā vakcinācija pašreiz nav ieteicama.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

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

Pēc vakcinācijas var parādīties alerģiskas reakcijas, kas retos gadījumos izraisa šoku. Ārstiem ir zināma šāda iespēja un ir pieejami neatliekamās palīdzības sniegšanas līdzekļi šādiem gadījumiem.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības tika novērotas AFLUNOV klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem, ieskaitot gadus vecākas personas.

Ļoti bieži (novēro vairāk nekā 1 lietotājam no 10)

- Sāpes injekcijas vietā
- Ādas sacietējums injekcijas vietā
- Apsārtums injekcijas vietā
- Pietūkums injekcijas vietā
- Muskuļu sāpes
- Galvassāpes
- Nogurums
- Slikta vispārēja pašsajūta
- Drebuļi

Bieži (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 100)

- Zilums injekcijas vietā
- Sāpošas locītavas
- Drudzis un slikta dūša
- Svīšana

Reti (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 10 000)

- Anafilakse (smagas alerģiskas reakcijas)

Šīs blakusparādības parasti izzūd pēc 1-2 dienām bez ārstēšanas. Ja tās saglabājas, KONSULTĒJĒTIES AR SAVU ĀRSTU.

Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar esošiem ilgstošiem medicīniskiem traucējumiem, piemēram, cukura diabētu, plaušu slimībām vai sirdsdarbības traucējumiem, un novājinātu imūno sistēmu (imūnās sistēmas traucējumiem), piemēram, HIV pacientiem.

Par sliktu dūšu, sāpošām locītavām, caureju un ēstgribas zudumu šajā populācijā ziņots ļoti bieži. Turklāt par vemšanu ziņots bieži.

Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos bērniem un pusaudžiem (vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem)

Parastās blakusparādības, kuras ļoti bieži novēroja vecuma grupā no 6 līdz 35 mēnešiem, bija apsārtums injekcijas vietā, muskuļu sāpes, aizkaitināmība un pastiprināta raudāšana. Ļoti bieži novērotas reakcijas vecuma grupā no 36 mēnešiem līdz 17 gadiem bija sāpes, galvassāpes un nogurums.

Citas retas blakusparādības, kas novērotas rutīnas lietošanā:

Zemāk uzskaitītās blakusparādības parādījās vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar citu vakcīnu Focetria H1N1v, kas ir līdzīga AFLUNOV. Šīs blakusparādības var rasties, lietojot AFLUNOV.

- Vispārējas ādas reakcijas, ieskaitot
  - niezi
  - nātreni
  - izsitumus vai ādas un gļotādu pietūkumu
  - angioedēma (patoloģisks ādas, parasti ap acīm, lūpu, mēles, plaukstu un pēdu pietūkums alerģiskas reakcijas dēļ)
- Vēdera darbības traucējumi, piemēram,
  - slikta dūša
  - vemšana
  - sāpes vēderā
  - caureja
- Galvassāpes, reibonis, miegainība, ģībonis
- Neiroloģiski traucējumi, piemēram,
  - stipras durošas vai pulsējošas sāpes gar vienu vai vairākiem nerviem
  - tirpšana
  - lēkmes
  - neirīts (nervu iekaisums)
- Pietūkuši limfmezgli, sirdsklauves (neregulāra vai spēcīga sirdsdarbība), tahikardija (ātrāka nekā normāli sirdsdarbība), vājums, sāpes locekļos, klepus un astēnija (neparasts vājums)
- Alerģiskas reakcijas, iespējams ar elpas trūkumu, sāpošu elpu, rīkles pietūkumu, vai izraisošas bīstamu asinsspiediena pazemināšanos, kas, ja nesniedz palīdzību, var izraisīt šoku. Ārstiem ir zināma šāda iespēja, un ir pieejami neatliekamās palīdzības sniegšanas līdzekļi šādiem gadījumiem.

Dati par bērniem un pusaudžiem norāda uz nelielu blakusparādību samazināšanos pēc vakcīnas otrās devas, bez drudža biežuma palielināšanās.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības tika papildus novērotas vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar vakcīnām, kuras parasti lieto katru gadu gripas profilaksei. Šīs blakusparādības var parādīties arī lietojot AFLUNOV.

- Zems trombocītu līmenis, kas var izraisīt asiņošanu vai zilumus.
- Vaskulīts (asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas, locītavu sāpes un nieru darbības traucējumus).
- *Erythema multiforme* (alerģiskas ādas reakcijas veids, kas parādās, reaģējot uz zālēm, infekciju vai slimību).
- Neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomiēlīts (centrālās nervu sistēmas iekaisums) un paralīzes veids, kas pazīstama kā Gijēna-Barē sindroms.
- Pietūkums, sāpes un apsārtums injekcijas vietā, kas ir lielāks par 10 cm vai saglabājas ilgāk par vienu nedēļu (injekcijas vietas celulītam līdzīga reakcija).
- Plašs pietūkums ekstremitātē, kurā veikta injekcija, kas saglabājas ilgāk par vienu nedēļu.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt AFLUNOV

Uzglabāt vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot AFLUNOV pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kartona kārbas un etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko AFLUNOV satur

– Aktīvā viela:

Gripas vīrusa virsmas antigēni (hemaglutinīns un neiraminidāze)\*, celms:

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) līdzīgs celms (NIBRG-23) (grupa 2.2.1)  
7,5 mikrogrami\*\* 0,5 ml devā

\* pavairots apaugļotās olās no vistām, kas izaudzētas no veselīgiem cāļiem

\*\* izteikts mikrogramos hemaglutinīna.

– Adjuvants MF59C.1:

Vakcīna satur 0,5 ml devā 9,75 mg skvalēna, 1,175 mg polisorbāta 80, 1,175 mg sorbitāna trioleāta, 0,66 mg nātrija citrāta un 0,04 mg citronskābes.

– Citas sastāvdaļas:



Citas sastāvdaļas ir: nātrijs hlorīds, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, magnija hlorīda heksahidrāts, kalcija hlorīda dihidrāts un ūdens injekcijām.

### **AFLUNOV ārējais izskats un iepakojums**

AFLUNOV ir suspensija injekcijām pilnšļircē.

Suspensija ir pienaini balts šķidrums.

Tā tiek piegādāta lietošanai gatavā pilnšļircē, kas satur vienu 0,5 ml devu injekcijai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:**

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itālija.

#### **Ražotājs**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu/>