

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Focetria suspensija injekcijai pilnšļircē

Pandēmijas gripas vakcīna (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)
Pandemic influenza vaccine (surface antigen, inactivated, adjuvanted)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Gripas vīrusa virsmas antigēni (hemaglutinīns un neiraminidāze)* celmam:

A/California/7/2009 (H1N1)v tipa celms (X-181) 7,5 mikrogrami** 0,5 ml devā

* kultivēts olās

** izteikts hemaglutinīna mikrogramos.

Adjuvants MF59C.1 satur:

skvalēnu	9,75 miligrami
polisorbātu 80	1,175 miligrami
sorbitāna trioleātu	1,175 miligrami

Vakcīna atbilst PVO rekomendācijām un ES lēmumam par pandēmiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijai pilnšļircē.

Pienaini balts šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gripas profilaksei oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.2 un 5.1).
Pandēmijas gripas vīrusa vakcīnu jālieto atbilstoši oficiālajām vadlīnijām.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamās devas balstās uz datiem, kas pieejami no pašlaik notiekošiem klīniskajiem pētījumiem ar veselīgiem pacientiem, no kuriem vairums ir saņēmis vienu Focetria (H1N1) devu, un no klīniskajiem pētījumiem ar veselīgiem pacientiem, kuri saņēma divas devas Focetria versijas, kas satur no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) atvasināta HA.

Dažām vecuma grupām pieejamie dati par vienu vai abām Focetria versijām ir ierobežoti (pieaugušajiem, kas vecāki par 60 gadiem) vai nav pieejami (bērniem, kas jaunāki par 6 mēnešiem), kas sīkāk izskatīts apakšpunktos 4.8 un 5.1.

Devas

Pieaugušie (18-60 gadus veci):

Viena 0,5 ml deva izraudzītajā datumā.

Imunogenitātes dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos trīs nedēļas pēc Focetria (H1N1) ievadīšanas, uzvedina uz domām, ka viena deva var būt pietiekoša. Ja tiek ievadīta otra deva, starp pirmo un otro devu jābūt vismaz trīs nedēļu pārtraukumam.

Gados vecāki cilvēki (>60 gadiem):

Viena 0,5 ml deva izraudzītā datumā.

Otra vakcīnas deva jāievada pēc vismaz trīs nedēļu pārtraukuma. Skatīt apakšpunktu 5.1.

Bērni un pusaudži vecumā no 9 līdz 17 gadiem:

Viena 0,5 ml deva izraudzītā datumā.

Imunogenitātes dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos trīs nedēļas pēc Focetria ievadīšanas, uzvedina uz domām, ka viena deva var būt pietiekoša. Ja tiek ievadīta otra deva, starp pirmo un otro devu jābūt vismaz trīs nedēļu pārtraukumam.

Bērni vecumā no 3 līdz 8 gadiem:

Viena 0,5 ml deva izraudzītā datumā.

Imunogenitātes dati rāda, ka ir novērojama tālāka imūnā reakcija uz otro 0,5 ml devu, kas ievadīta pēc 3 nedēļu pārtraukuma.

Lietojot otro devu, ir jāņem vērā informācija, kas sniegta apakšpunktā 5.1.

Bērni vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem:

Viena 0,5 ml deva izraudzītā datumā.

Otra vakcīnas deva jāievada pēc vismaz trīs nedēļu pārtraukuma.

Bērni, jaunāki par 6 mēnešiem:

Šobrīd vakcinēšana šajā vecuma grupā netiek rekomendēta.

Ir ieteicams, ka personām, kas saņēmušas pirmo Focetria devu, vakcinēšanas kurss būtu jāpabeidz ar Focetria (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošanas veids

Imunizācija jāveic, izdarot intramuskulāru injekciju, vēlams deltveida muskulī vai augšstilba priekšējā sānu virsmā (atkarībā no muskuļu masas).

4.3 Kontrindikācijas

Anafilaktiskas (t.i., dzīvībai bīstamas) reakcijas anamnēzē pret jebkuru vakcīnas sastāvdaļu vai piemaisījumiem (olu un vistas proteīniem, ovalbumīnu, kanamicīna un neomicīna sulfātu, formaldehīdu un cetiltrimetilamonija bromīdu (CTAB)). Ja tiek atzīts, ka vakcinēšana ir nepieciešama, nepieciešamības gadījumā nekavējoties ir jābūt pieejamam reanimācijas aprīkojumam.

Īpašus brīdinājumus un piesardzību lietošanā skatīt apakšpunktā 4.4.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jāievēro piesardzība ievadot šo vakcīnu cilvēkiem ar zināmu paaugstinātu jutību (kas nav anafilaktiska reakcija) pret aktīvo vielu, pret jebkuru sastāvdaļu un piemaisījumiem (olām un vistas proteīnu, ovalbumīnu, kanamicīna un neomicīna sulfātu, formaldehīdu un cetiltrimetilamonija bromīdu (CTAB)).

Tāpat kā ievadot citas injicējamas vakcīnas, vienmēr jānodrošina tūlītēja atbilstoša medicīniska ārstēšana un uzraudzība retu anafilaktisku reakciju gadījumā pēc vakcīnas ievadīšanas.

Ja pandēmijas situācija atļauj, imunizācija būtu jāatliek pacientiem ar smagām febrilām slimībām vai akūtu infekciju.

Focetria nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Nav datu par Focetria subkutānu ievadīšanu. Tāpēc veselības aprūpes darbiniekiem ir jānovērtē potenciālie ieguvumi un riski, ievadot vakcīnu personām ar trombocitopēniju vai citu asinsreces traucējumu, kad būtu kontrindicēta intramuskulāra injekcija, ja vien potenciālais ieguvums neatsver asiņošanas risku.

Pacientiem ar endogēnu vai jatrogēnu imūnsupresiju var būt nepietiekama antivielu veidošanās.

Pastāv iespēja, ka ne visām vakcinētajām personām izveidojas aizsargreakcija. (skatīt apakšpunktu 5.1).

Gadījumā, ja jāievada otrā deva, būtu jāievēro, ka nav datu par drošumu, imunogenitāti vai efektivitāti, kas pamatotu Focetria savstarpēju aizstājamību ar citām H1N1 pandēmijas vakcīnām.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Focetria (H1N1) var ievadīt kopā ar sezonālās gripas vakcīnu bez adjuvanta. Dati par Focetria (H1N1) ievadīšanu kopā ar sezonālās gripas subvienību vakcīnu bez adjuvanta veseliem pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, nenorādīja uz traucējumiem imūnreakcijā pret Focetria. Imūnreakcija pret sezonālās gripas antigēniem bija apmierinoša.

Vienlaicīga ievadīšana nebija saistīta ar vietēju vai sistēmisku reakciju lielāku biežumu, salīdzinot ar Focetria ievadīšanu atsevišķi.

Tajā pašā pētījumā tika pierādīts, ka sezonālās gripas vakcīnas ar vai bez adjuvanta iepriekšēja ievadīšana pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem netraucē imūnreakciju pret Focetria.

Šie dati liecina, ka Focetria var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālās gripas vakcīnām (injicējot katru citā ekstremitātē).

Nav datu par Focetria vienlaicīgu ievadīšanu ar citām vakcīnām.

Ja tiek apsvērta vienlaicīga ievadīšana ar citām vakcīnām, imunizācija jāveic, katru vakcīnu injicējot citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties nevēlamu blakusparādību intensitāte.

Pēc gripas vakcīnas ievadīšanas var gadīties, ka ar ELISA metodi tiek iegūti kļūdaini pozitīvi seroloģisko testu rezultāti, nosakot antivielas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1), C hepatīta vīrusu un, īpaši – HTLV1. Šādos gadījumos *Western Blot* metode ir negatīva. Šos pārejoši kļūdainos pozitīvos rezultātus var izraisīt IgM izdalīšanās, reaģējot uz vakcīnu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Šobrīd nav pieejami dati par Focetria lietošanu grūtniecības laikā. Dati par grūtniecēm, kas vakcinētas ar dažādām inaktivētām sezonālajām vakcīnām bez adjuvanta, nenorāda uz malformāciju, embrionālu vai jaundzimušā toksicitātes veidošanos.

Pētījumā ar dzīvniekiem nav konstatēta H5N1 simulācijas (*mock-up*) vakcīnas reproduktīvā toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3).

Focetria lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ja tā tiek uzskatīta par nepieciešamu, ņemot vērā oficiālās rekomendācijas.

Focetria sievietes drīkst lietot zīdīšanas perioda laikā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažas blakusparādības, kas minētas apakšpunktā 4.8 „Nevēlamās blakusparādības”, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

- Klīniskie pētījumi

Novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskatītas atbilstoši šādai biežuma klasifikācijai:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$),

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),

Retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$),

Reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$),

Ļoti reti ($< 1/10,000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā:

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Klīniskajā pētījumā, kurš šobrīd vēl turpinās, 131 pieaugušajiem un 123 gados vecākiem cilvēkiem tika ievadītas divas 7,5 µg lielas Focetria (H1N1) pandēmijas vakcīnas devas. Focetria drošības profils bija līdzīgs H5N1 simulācijas vakcīnas profilam. Vairums reakciju bija vājas un īslaicīgas. Pacientiem, kas vecāki par 60 gadiem, simptomus parasti novēroja retāk nekā 18-60 gadu vecuma grupā.

Ļoti bieži: sāpes, sacietējums un eritēma, mialģija, galvassāpes, svīšana, savārgums un nogurums.

Klīniskajos pētījumos ar dažādiem sastāviem (H5N3, H9N2 un H5N1) aptuveni 3400 pacientiem tika ievadītas simulācijas (*mock-up*) vakcīnas.

Lielākā daļa reakciju bija vieglas, īslaicīgas un kvalitatīvi līdzīgas reakcijām, ko izraisa standarta sezonas gripas vakcīnas. Ir zināms, ka adjuvanta, kas uzlabo imūnogenitāti, pievienošana ir saistīta ar nedaudz biežāku lokālo reakciju (galvenokārt nelielu sāpju) attīstību, salīdzinājumā ar standarta gripas vakcīnām bez adjuvanta. Pēc otrās vakcinācijas novēroja mazāk reakciju kā pēc pirmās.

Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem ar simulācijas (*mock-up*) vakcīnu (sīkāku informāciju par simulācijas (*mock-up*) vakcīnām un Focetria skatīt apakšpunktā 5.1) ir minētas tālāk tekstā.

Simptomus retāk novēroja personām, kas bija vecākas par 60 gadiem, salīdzinājumā ar populāciju, kas bija vecumā no 18 līdz 60 gadiem.

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Reti: krampji

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: svīšana

Retāk: nātrene

Reti: acu satūkums

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: mialģija

Bieži: artralģija

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: nelabums

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: pietūkums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, sacietējums injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā, nogurums, savārgums un drebuļi

Bieži: ekhimoze injekcijas vietā un drudzis

Retāk: gripai līdzīgi simptomi

Reti: anafilakse

Bieži novērojamās reakcijas parasti izzūd 1-2 dienu laikā bez ārstēšanas.

Bērni un pusaudži vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem

Klīniskie pētījumi ar Focetria (H1N1)

Dati par drošumu pēc pirmās devas bērniem un pusaudžiem norāda uz drošuma profilu, kas salīdzināms ar to, kāds ziņots H5N1 simulācijas vakcīnas sastāvam.

Nedēļas laikā pēc vakcinācijas ar 7,5 µg zāļu formu 87 bērniem vecumā no 3 līdz 8 gadiem un 95 bērniem un pusaudžiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem novēroja šādas blakusparādības:

	1. injekcija	2. injekcija
Bērni (3 līdz 8 gadus veci)	N=87	N=85
Visas blakusparādības	67%	61%
Lokālās	56%	49%
Sistēmiskās	32%	31%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Citas blakusparādības	13%	15%
Pusaudži (9 līdz 17 gadus veci)	N=95	N=94
Visas blakusparādības	67%	55%
Lokālās	60%	49%
Sistēmiskās	38%	26%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Citas blakusparādības	11%	9%

Dati par bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem norāda uz nelielu blakusparādību samazināšanos pēc otrās devas un nepieaugošu drudža biežumu.

Ļoti biežas reakcijas, kas novērotas bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem:

Sāpes, satūkums un eritēma, nelabums, mialģija, galvassāpes un nogurums.

Dati par 81 bērnu vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem, kas saņēma 7,5 µg zāļu formas, parādīja, ka nedēļas laikā pēc pirmās vakcinācijas 68% personām novēroja vismaz vienu jebkāda tipa blakusparādību, 49% personām novēroja vietējas reakcijas injekcijas vietā un 53% personām novēroja sistēmiskas reakcijas.

Bērniem vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem ļoti bieži novēroja šādas blakusparādības:

jutīgums, satūkums un eritēma, aizkaitināmība, pastiprināta raudāšana, miegainība, caureja un izmaiņas ēšanas paradumos.

Drudzi ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) novēroja 14% no 12 līdz 35 mēnešus vecām personām un vienai personai (1%) novēroja drudzi $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Klīniskie pētījumi ar H5N1 simulācijas vakcīnu

Klīniskais pētījums tika veikts ar H5N1 vakcīnu kombinācijā ar MF59C. 1 adjuvantu 471 bērnam vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Ar triju nedēļu starplaiku tika nozīmētas divas vakcīnas devas, kas saturēja H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), 7,5 µg hemaglutinīna [HA]/devā ar MF59C.1 adjuvantu. Tika vērtēta arī revakcinācijas devas nozīmēšana 12 mēnešus pēc otrās devas.

Nedēļu pēc vakcīnas lietošanas tika kontrolēta lokālā un sistēmiskā reaktogenitāte. Lokālās reakcijas visu vecumu pacientiem bija biežākas nozīmējot vakcīnu secīgi pēc pirmās vakcīnas.

Vairums sistēmisko reakciju tika konstatētas 3 dienu laikā pēc vakcinācijas, un tās bija pārejošas un vieglas vai mērenas.

Šajās vecuma grupās reakciju biežums uz vienu devu bija lielāks nekā pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem. Tika novērots arī lielāks drudža $>39,0^{\circ}\text{C}$ gadījumu skaits.

Bieži novērotās sistēmiskās nevēlamās blakusparādības uz vienu devu vecuma grupā no 6 mēnešiem līdz 35 mēnešiem bija aizkaitināmība, pastiprināta raudāšana, miegainība, caureja un izmaiņas ēšanas paradumos. Bērniem ļoti bieži novērotas sistēmiskas parādības bija galvassāpes un nogurums. Pusaudžu vidū ļoti bieži novēroja savārgumu, muskuļu sāpes, galvassāpes, nogurumu, svīšanu, nelabumu un drebuļus.

Tālāk norādīts cilvēku īpatsvars ar parastām un neparedzētām vakcinācijas reakcijām:

	1. injekcija	2. injekcija
Bērni (6 līdz 35 mēneši)	N=145	N=138
Lokālās	47%	46%
Sistēmiskās	59%	51%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Citas blakusparādības	54%	49%
Bērni (vecumā no 3 līdz 8 gadiem)	N=96	N=93
Lokālās	66%	58%
Sistēmiskās	32%	33%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Citas blakusparādības	36%	31%
Pusaudži (no 9 līdz 17 gadiem)	N=93	N=91
Lokālās	81%	70%
Sistēmiskās	69%	52%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Citas blakusparādības	30%	27%

- Pēcreģistrācijas uzraudzība

Focetria (H1N1)

Papildus klīniskajos pētījumos novērotajām blakusparādībām, lietojot Focetria H1N1 pēc reģistrācijas tika novērotas turpmākās blakusparādības:

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Limfadenopātija.

Sirdsdarbības traucējumi

Palpitācija, tahikardija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Astēnija.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Muskuļu vājums, sāpes ekstremitātēs.

Elpošanas sistēmas traucējumi

Klepus.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Vispārējas ādas reakcijas, ieskaitot niezi, nātreni vai nespecifiskus izsitumus, angioedēmu.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, nelabums, vemšana, sāpes vēderā un caureja.

Nervu sistēmas traucējumi

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

Imūnsistēmas traucējumi

Alerģiskas reakcijas, anafilakse, ieskaitot dispneju, bronhu spazmu, balsenes tūsku, kas retos gadījumos noveda pie šoka.

Papildus no pēcreģistrācijas uzraudzības saistībā ar sezonas trivalentām vakcīnām visās vecuma grupās un sezonas trivalentām vakcīnām ar adjuvantu MF59, kas sastāva ziņā bija līdzīgas Focetria (virsma antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants MF59C.1), ko ļauts lietot cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām:

Reti:

Pārejoša trombocitopēnija.

Loti reti:

Vaskulīts ar pārejošiem nieru traucējumiem un eksudatīvu *erythema multiforme*.

Neuroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts un Gijēna-Barē sindroms.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Gripas vakcīna, ATK kods: J07BB02

Šis medicīniskais produkts ir reģistrēts „Ārkārtas apstākļos”.

Eiropas zāļu aģentūra (EMA) regulāri pārskatīs jebkuru jaunu informāciju, un, ja nepieciešams, šis zāļu apraksts tiks atjaunots.

Simulācijas (*mock-up*) vakcīnas satur gripas vīrusa antigēnus, kas atšķiras no tajā brīdī cirkulējošiem gripas vīrusu antigēniem. Šos antigēnus var uzskatīt par ‘jauniem’ antigēniem un simulēt situāciju, kurā vakcinējamai mērķa populācijai nav imunoloģiskās atmiņas. Dati, kas iegūti pētīt simulācijas (*mock-up*) vakcīnu, tiks izmantoti par pamatu vakcinācijas stratēģijai, kas, visticamāk, tiks lietota pandēmijas vakcīnai: simulācijas (*mock-up*) vakcīnu pētīšanas laikā iegūtie klīniskās imunogenitātes, drošības un reaktogenitātes dati ir būtiski pandēmijas vakcīnām.

Focetria (H1N1) klīniskie pētījumi pašreiz ir devuši:

- Pieejamus drošuma un imunogenitātes datus, kas iegūti pēc vienas vai divu Focetria (H1N1) devu ievadīšanas veseliem bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem un veseliem pieaugušajiem, ieskaitot gados vecākus cilvēkus.

Klīniskie pētījumi, kuros 1 un 22 dienā ievadīja Focetria versiju, kas satur no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) atvasinātu HA, ir devuši:

- Drošuma un imunogenitātes datus par veseliem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem, kā arī pieaugušiem, ieskaitot gados vecākus cilvēkus.

Imūnā reakcija uz Focetria (H1N1)

- Pētījumi ar pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem

Imunogenitātes rezultāti, kas iegūti ar divām 7,5 µg lielām Focetria (H1N1) pandēmiskās vakcīnas devām pašreiz notiekošajos klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem, ir parādīti zemāk.

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām pret A/H1N1, kas noteikts, izmantojot HI testu, pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem pēc vienas 7,5 µg lielas Focetria devas ievadīšanas bija šāds:

Anti-HA antiviena	Pieaugušie (18-60 g. veci)			
	21 dienas pēc 1. devas (22. diena)		21 dienas pēc 2. devas (43. diena)	
	Kopā N=120	Seronegatīvi bāzlīnijā N=46	Kopā N=120	Seronegatīvi bāzlīnijā N=46
Seroprotekcijas rādītājs (95% TI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
ĢVP (95% TI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonversija vai ticams pieaugums (95% TI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* mērīts ar HI testu

** HI ģeometriskās vidējās proporcijas

Anti-HA antiviena	Gados vecāki cilvēki (>60 g. veci)			
	21 dienas pēc 1. devas (22. diena)		21 dienas pēc 2. devas (43. diena)	
	Kopā N=117	Seronegatīvi bāzlīnijā N=25	Kopā N=117	Seronegatīvi bāzlīnijā N=25
Seroprotekcijas rādītājs (95% TI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
ĢVP (95% TI)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Serokonversija vai ticams pieaugums (95% TI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Pētījumi ar bērniem

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H1N1, kas noteikts ar HI analīzi, bērniem un pusaudžiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem pēc vienas 7,5 µg lielas Focetria devas ievadīšanas, bija šāds:

Anti-HA antiviena	Bērni un pusaudži (9-17 g. veci)			
	21 dienas pēc 1. devas (22. diena)		21 dienas pēc 2. devas (43. diena)	
	Kopā N=88	Seronegatīvi bāzlīnijā N=51	Kopā N=88	Seronegatīvi bāzlīnijā N=51
Seroprotekcijas rādītājs (95% TI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
ĢVP (95% TI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonversija vai	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

ticams pieaugums (95% TI)				
------------------------------	--	--	--	--

* mērīts ar HI testu

** HI ģeometriskās vidējās proporcijas

^ No šī paša pētījuma būs pieejami papildu dati.

Dati, kas pieejami par reakciju uz otro devu, kura ievadīta pēc triju nedēļu pārtraukuma, norādīja uz kopēju GMT pieaugumu no 793 līdz 1065 (N=88) un GMT pieaugumu no 522 līdz 870 bērniem, kas bija seronegatīvi bāzlinijā (N=51).

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H1N1, kas noteikts ar HI analīzi, bērniem vecumā no 3 līdz 6 gadiem pēc vienas 7,5 µg lielas Focetria devas ievadīšanas, bija šāds:

Anti-HA antiviena	Bērni (3-8 g. veci)			
	21 dienas pēc 1. devas (22. diena)		21 dienas pēc 2. devas (43. diena)	
	Kopā N=70	Seronegatīvi bāzlinijā N=48	Kopā N=70	Seronegatīvi bāzlinijā N=48
Seroprotekcijas rādītājs (95% TI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
ĢVP (95% TI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonversija vai ticams pieaugums (95% TI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Dati, kas pieejami par reakciju uz otro devu, kura ievadīta pēc triju nedēļu pārtraukuma, norādīja uz kopēju GMT pieaugumu no 319 līdz 702 (N=70) un GMT pieaugumu no 247 līdz 726 bērniem, kas bija seronegatīvi bāzlinijā (N=48).

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H1N1, kas noteikts ar HI analīzi, bērniem vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem pēc vienas 7,5 µg lielas Focetria devas ievadīšanas, bija šāds:

Anti-HA antiviena	Bērni (12-35 m. veci)	
	Kopā N=80	Seronegatīvi bāzlinijā N=53
Seroprotekcijas rādītājs (22. diena)	99% (95% TI: 93-100)	100% (95% TI: 93-100)
ĢVP (22. diena pret 1. dienu)	29 (95% TI: 17-50)	47 (95% TI: 30-75)
Serokonversija vai ticams pieaugums (22. diena)	96% (95% TI: 89-99)	100% (95% TI: 93-100)

Dati, kas pieejami par reakciju uz otro devu, kura ievadīta pēc triju nedēļu pārtraukuma, norādīja uz kopēju GMT pieaugumu no 333 līdz 976 (N=871) un GMT pieaugumu no 237 līdz 776 bērniem, kas bija seronegatīvi bāzlinijā (N=46).

Imūnā reakcija pret H5N1 simulācijas vakcīnu

- Pētījumi ar pieaugušajiem un gados veciem pacientiem

Tika veikts klīniskais pētījums ar H5N1 vakcīnas un MF59C.1 adjuvanta kombināciju, iesaistot 486 veselus pieaugušos brīvprātīgos. Ar trīs nedēļu intervālu tika ievadītas divas vakcīnas devas, kas satur H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemaglutinīna [HA]/devā) ar MF59C.1 adjuvantu.

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām par H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts, izmantojot SRH (*single radial hemolysis*) metodi, pieaugušajiem bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc 1. devas	21 diena pēc 2. devas
Seroprotekcijas rādītājs	41% (95% TI: 33-49)	86% (95% TI: 79-91)
Serokonversijas rādītājs	39% (95% TI: 31-47)	85% (95% TI: 79-91)
Serokonversijas faktors**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* noteikts, izmantojot SRH metodi $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts, izmantojot SRH metodi, subjektiem, kas vecāki par 60 gadiem, bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc 1. devas	21 diena pēc 2. devas
Seroprotekcijas rādītājs	53% (95% TI: 42-64)	81% (95% TI: 71-89)
Serokonversijas rādītājs	45% (95% TI: 34-56)	71% (95% TI: 60-81)
Serokonversijas faktors**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* noteikts, izmantojot SRH metodi $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

Pieejami ierobežoti dati par antivielu saglabāšanos gados vecākiem cilvēkiem, kas imunizēti ar H5N1 simulācijas (*mock-up*) vakcīnu, liecināja, ka pēc sešiem mēnešiem seroprotekcija saglabājās 50% personu

Augsti patogēnu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) variantu krusteniskā reaktivitāte 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

Tika veiktas gripas A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; atzars 2.2) ar HI, SRH un MN un gripas A/H5N1/Indonesia (atzars 2.1) ar HI un MN imunogenitātes analīzes, pētot serumu, kas iegūts 3 nedēļas pēc otras vakcinācijas (43. diena) un 3 nedēļas pēc revakcinācijas (223. diena).

Abās vecuma grupās atbildes reakcijas uz heterologajiem celmiem ievērojami palielinājās pēc revakcinācijas ar simulācijas (*mock-up*) vakcīnām, novērtējot ar visiem testiem.

• Pētījumi ar bērniem

Tika veikts klīniskais pētījums ar H5N1 vakcīnu kombinācijā ar MF59C.1 adjuvantu, iesaistot 471 bērnu vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Ar triju nedēļu starplaiku tika ievadītas divas vakcīnas devas, kas satur H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) 7,5 µg hemaglutinīna [HA]/devā ar MF59C.1 adjuvantu.

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem, izmantojot SRH metodi, bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc pirmās devas	21 diena pēc otrās devas
Seroprotekcijas rādītājs	47% (TI: 38-55)	100% (TI: 97-100)
Serokonversijas rādītājs	44% (TI: 36-53)	98% (TI: 95-100)
Serokonversijas faktors	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* noteikts, izmantojot SRH metodi $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts bērniem vecumā no 3 līdz 8 gadiem, izmantojot SRH metodi, bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc pirmās devas	21 diena pēc otrās devas
Seroprotekcijas rādītājs	54% (TI: 44-65)	100% (TI: 96-100)
Serokonversijas rādītājs	56% (TI: 45-66)	100% (TI: 96-100)
Serokonversijas faktors	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* noteikts, izmantojot SRH ≥ 25 mm²

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts pusaudžiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem, izmantojot SRH metodi, bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc pirmās devas	21 diena pēc otrās devas
Seroprotekcijas rādītājs	59%(TI: 48-69)	100% (TI: 96-100)
Serokonversijas rādītājs	57% (TI: 46-67)	99% (TI: 94-100)
Serokonversijas faktors	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* noteikts, izmantojot SRH ≥ 25 mm²

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

• Atbalstoši pētījumi

Divos devas meklēšanas pētījumos 78 pieaugušajiem tika ievadīta simulācijas (*mock-up*) vakcīna ar adjuvantu (H5N3 vai H9N2). Ar trīs nedēļu intervālu tika ievadītas divas H5N3 celma (*A/Duck/Singapore/97*) vakcīnas devas, izmantojot 3 dažādas devas (7,5; 15 un 30 µg HA/devā). Seruma paraugus pārbaudīja attiecībā pret oriģinālo H5N3 un vairākiem H5N1 izolātiem. Seroloģiskās atbildes reakcijas, kas tika iegūtas, izmantojot SRH metodi, parādīja, ka pēc divām 7,5 µg injekcijām 100% subjektu sasniedza seroprotekciju un 100% bija notikusi serokonversija. Tika atklāts, ka vakcīna, kurai pievienots adjuvants, inducē antivielu produkciju pret 2003. un 2004. gadā izolētajiem celmiem, kuriem novēroja vīrusa antigēna "dreifu" (*drift*), salīdzinājumā ar oriģinālajiem celmiem.

Ar četru nedēļu intervālu tika ievadītas divas H9N2 (*A/chicken/Hong Kong/G9/97*) celmu saturošas vakcīnas devas, izmantojot 4 dažādas devas (3,75; 7,5; 15 un 30 µg HA/devā). Seroloģiskās atbildes reakcijas, kas tika iegūtas, izmantojot hemaglutinācijas inhibīcijas (HI) metodi, parādīja, ka pēc divām 7,5 µg injekcijām 92% subjektu sasniedza seroprotekciju un 75% - serokonversiju.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojama.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos pētījumos ar simulācijas (*mock-up*) vakcīnu (H5N1 vakcīna ar adjuvantu MF59C.1) un sezonas vakcīnu, kas satur MF59C.1 adjuvantu, iegūtie dati par efektivitāti, atkārtotu devu toksiskumu, reproduktīvo un attīstības toksiskumu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds,
Kālijs hlorīds,
Kālija dihidrogēnfosfāts,
Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts,
Magnijs hlorīda heksahidrāts,
Kalcija hlorīda dihidrāts,
Nātrijs citrāts,
Citronskābe,
Ūdens injekcijām.

Informāciju par adjuvantu skatīt apakšpunktā 2.

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem medicīniskajiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

1 gads.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml pilnšļircē (I tipa stikls) ar virzuli-aizbāzni (bromobutīla gumija). Iepakojumi pa 1 vai 10 .

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Pirms lietošanas vakcīnai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Pirms lietošanas viegli sakratīt. Neizlieto vakcīnu vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2007. gada 2. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada februāris

Sīkāka informācija par šo produktu ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē,
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Focetria suspensija injekcijai daudzdevu konteinerā

Pandēmijas gripas vakcīna (vīrusmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)
Pandemic influenza vaccine (surface antigen, inactivated, adjuvanted)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Gripas vīrusa vīrusmas antigēni (hemaglutinīns un neiraminidāze)* celmam:

A/California/7/2009 (H1N1)v tipa celms (X-181) 7,5 mikrogrami** 0,5 ml devā

* kultivēts olās

** izteikts hemaglutinīna mikrogramos.

Adjuvants MF59C.1 satur:

skvalēnu	9,75 miligrami
polisorbātu 80	1,175 miligrami
sorbitāna trioleātu	1,175 miligrami

Palīgvielas:

tiomersāls	0,05 miligrami
------------	----------------

Vakcīna atbilst PVO rekomendācijām un ES lēmumam par pandēmiju.

Šis ir zāļu iepakojums, kas paredzēts vairākām lietošanas reizēm.
Skatīt apakšpunktu 6.5, lai uzzinātu devu skaitu flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijai.
Pienaini balts šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gripas profilaksei oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.1).
Pandēmijas gripas vīrusa vakcīnu jālieto atbilstoši oficiālajām vadlīnijām.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamās devas balstās uz datiem, kas pieejami no pašlaik notiekošiem klīniskajiem pētījumiem ar veselīgiem pacientiem, no kuriem vairums ir saņēmis vienu Focetria (H1N1) devu, un no klīniskajiem pētījumiem ar veselīgiem pacientiem, kuri saņēma divas devas Focetria versijas, kas satur no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) atvasināta HA.

Dažām vecuma grupām pieejamie dati par vienu vai abām Focetria versijām ir ierobežoti (pieaugušajiem, kas vecāki par 60 gadiem) vai nav pieejami (bērniem, kas jaunāki par 6 mēnešiem), kas sīkāk izskatīts apakšpunktos 4.8 un 5.1.

Devas

Pieaugušie (18-60 gadus veci):

Viena 0,5 ml deva izraudzītājā datumā.

Imunogenitātes dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos trīs nedēļas pēc Focetria (H1N1) ievadīšanas, uzvedina uz domām, ka viena deva var būt pietiekoša.

Ja tiek ievadīta otra deva, starp pirmo un otro devu jābūt vismaz trīs nedēļu pārtraukumam

Gados vecāki cilvēki (>60 gadiem):

Viena 0,5 ml deva izraudzītājā datumā.

Otra vakcīnas deva jāievada pēc vismaz trīs nedēļu pārtraukuma. Skatīt apakšpunktu 5.1.

Bērni un pusaudži vecumā no 9 līdz 17 gadiem:

Viena 0,5 ml deva izraudzītājā datumā.

Imunogenitātes dati, kas iegūti klīniskajos pētījumos trīs nedēļas pēc Focetria ievadīšanas, uzvedina uz domām, ka viena deva var būt pietiekoša. Ja tiek ievadīta otra deva, starp pirmo un otro devu jābūt vismaz trīs nedēļu pārtraukumam.

Bērni vecumā no 3 līdz 8 gadiem:

Viena 0,5 ml deva izraudzītājā datumā.

Imunogenitātes dati rāda, ka ir novērojama tālāka imūnā reakcija uz otro 0,5 ml devu, kas ievadīta pēc 3 nedēļu pārtraukuma.

Lietojot otro devu, ir jāņem vērā informācija, kas sniegta apakšpunktā 5.1.

Bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem:

Viena 0,5 ml deva izraudzītājā datumā.

Otra vakcīnas deva jāievada pēc vismaz trīs nedēļu pārtraukuma.

Bērni, jaunāki par 6 mēnešiem:

Šobrīd vakcinēšana šajā vecuma grupā netiek rekomendēta.

Ir ieteicams, ka personām, kas saņēmušas pirmo Focetria devu, vakcinēšanas kurss būtu jāpabeidz ar Focetria (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošanas veids

Imunizācija jāveic, izdarot intramuskulāru injekciju, vēlams deltveida muskulī vai augšstilba priekšējā sānu virsmā (atkarībā no muskuļu masas).

4.3 Kontrindikācijas

Anafilaktiskas (t.i., dzīvībai bīstamas) reakcijas anamnēzē pret jebkuru vakcīnas sastāvdaļu vai piemaisījumiem (olu un vistas proteīniem, ovalbumīnu, kanamicīna un neomicīna sulfātu, formaldehīdu un cetiltrimetilamonija bromīdu (CTAB)). Ja tiek atzīts, ka vakcinēšana ir nepieciešama, nepieciešamības gadījumā nekavējoties ir jābūt pieejamam reanimācijas aprīkojumam.

Īpašus brīdinājumus un piesardzību lietošanā skatīt apakšpunktā 4.4.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jāievēro piesardzība ievadot šo vakcīnu cilvēkiem ar zināmu paaugstinātu jutību (kas nav anafilaktiska reakcija) pret aktīvo vielu, pret jebkuru sastāvdaļu, tiemersālu un piemaisījumiem (olām un vistas proteīnu, ovalbumīnu, kanamicīna un neomicīna sulfātu, formaldehīdu un cetiltrimetilamonija bromīdu (CTAB)).

Tāpat kā ievadot citas injicējamas vakcīnas, vienmēr jānodrošina tūlītēja atbilstoša medicīniska ārstēšana un uzraudzība retu anafilaktisku reakciju gadījumā pēc vakcīnas ievadīšanas.

Ja pandēmijas situācija atļauj, imunizācija būtu jāatliek pacientiem ar smagām febrīlām slimībām vai akūtu infekciju.

Focetria nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Nav datu par Focetria subkutānu ievadīšanu. Tāpēc veselības aprūpes darbiniekiem ir jānovērtē potenciālie ieguvumi un riski, ievadot vakcīnu personām ar trombocitopēniju vai citu asinsreces traucējumu, kad būtu kontrindicēta intramuskulāra injekcija, ja vien potenciālais ieguvums neatsver asiņošanas risku.

Pacientiem ar endogēnu vai jātrogēnu imūnsupresiju var būt nepietiekama antivielu veidošanās.

Pastāv iespēja, ka ne visām vakcinētajām personām izveidojas aizsargreakcija. (skatīt apakšpunktu 5.1).

Gadījumā, ja ir jāievada otrā deva, ir jāievēro, ka nav datu par drošumu, imunogenitāti vai efektivitāti, kas pamatotu Focetria savstarpēju aizstājamību ar citām H1N1 pandēmijas vakcīnām.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Focetria (H1N1) var ievadīt kopā ar sezonālās gripas vakcīnu bez adjuvanta. Dati par Focetria (H1N1) ievadīšanu kopā ar sezonālās gripas subvienību vakcīnu bez adjuvanta veseliem pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, nenorādīja uz traucējumiem imūnreakcijā pret Focetria. Imūnreakcija pret sezonālās gripas antigēniem bija apmierinoša.

Vienlaicīga ievadīšana nebija saistīta ar vietēju vai sistēmisku reakciju lielāku biežumu, salīdzinot ar Focetria ievadīšanu atsevišķi.

Tajā pašā pētījumā tika pierādīts, ka sezonālās gripas vakcīnas ar vai bez adjuvanta iepriekšēja ievadīšana pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem netraucē imūnreakciju pret Focetria.

Šie dati liecina, ka Focetria var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālās gripas vakcīnām (injicējot katru citā ekstremitātē).

Nav datu par Focetria vienlaicīgu ievadīšanu ar citām vakcīnām.

Ja tiek apsvērta vienlaicīga ievadīšana ar citām vakcīnām, imunizācija jāveic, katru vakcīnu injicējot citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties nevēlamu blakusparādību intensitāte.

Pēc gripas vakcīnas ievadīšanas var gadīties, ka ar ELISA metodi tiek iegūti kļūdaini pozitīvi seroloģisko testu rezultāti, nosakot antivielas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1), C hepatīta vīrusu un, īpaši – HTLV1. Šādos gadījumos *Western Blot* metode ir negatīva. Šos pārejoši kļūdainos pozitīvos rezultātus var izraisīt IgM izdalīšanās, reaģējot uz vakcīnu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Šobrīd nav pieejami dati par Focetria lietošanu grūtniecības laikā. Dati par grūtniecēm, kas vakcinētas ar dažādām inaktivētām sezonālajām vakcīnām bez adjuvanta, nenorāda uz malformāciju, embrionālu vai jaundzimušā toksicitātes veidošanos.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta H5N1 simulācijas (*mock-up*) vakcīnas reproduktīvā toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3).

Focetria lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ja tā tiek uzskatīta par nepieciešamu, ņemot vērā oficiālās rekomendācijas.

Focetria sievietes drīkst lietot zīdīšanas perioda laikā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažas blakusparādības, kas minētas apakšpunktā 4.8 „Nevēlamās blakusparādības”, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

• Klīniskie pētījumi

Novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskatītas, atbilstoši šādai biežuma klasifikācijai:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$),

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),

Retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$),

Reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$),

Ļoti reti ($< 1/10,000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Klīniskajā pētījumā, kurš šobrīd vēl turpinās, 131 pieaugušajiem un 123 gados vecākiem cilvēkiem tika ievadītas divas 7,5 µg lielas Focetria (H1N1) pandēmijas vakcīnas devas. Focetria nekaitīguma profils bija līdzīgs H5N1 simulācijas vakcīnas profilam. Vairums reakciju bija vājas un īslaicīgas. Pacientiem, kas vecāki par 60 gadiem, simptomus parasti novēroja retāk nekā 18-60 gadu vecuma grupā.

Ļoti bieži:

sāpes, sacietējums un eritēma, mialģija, galvassāpes, svīšana, savārgums un nogurums.

Klīniskajos pētījumos ar dažādiem sastāviem (H5N3, H9N2 un H5N1) aptuveni 3400 pacientiem tika ievadītas simulācijas (*mock-up*) vakcīnas.

Lielākā daļa reakciju bija vieglas, īslaicīgas un kvalitatīvi līdzīgas reakcijām, ko izraisa standarta sezonas gripas vakcīnas. Ir zināms, ka adjuvanta, kas uzlabo imunogenitāti, pievienošana ir saistīta ar nedaudz biežāku lokālo reakciju (galvenokārt nelielu sāpju) attīstību, salīdzinājumā ar standarta gripas vakcīnām bez adjuvanta. Pēc otrās vakcinācijas novēroja mazāk reakciju kā pēc pirmās.

Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem ar simulācijas (*mock-up*) vakcīnu (sīkāku informāciju par simulācijas (*mock-up*) vakcīnām un Focetria skatīt apakšpunktā 5.1) ir minētas tālāk tekstā.

Simptomus retāk novēroja personām, kas bija vecākas par 60 gadiem, salīdzinājumā ar populāciju, kas bija vecumā no 18 līdz 60 gadiem.

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Reti: krampji

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: svīšana

Retāk: nātrene

Reti: acu satūkums

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: mialģija

Bieži: artralģija

Kuņģa-zarnu trakts

Bieži: nelabums

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: pietūkums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, sacietējums injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā, nogurums, savārgums un drebuļi

Bieži: ekhimoze injekcijas vietā un drudzis
Retāk: gripai līdzīgi simptomi
Reti: anafilakse

Bieži novērojamās reakcijas parasti izzūd 1-2 dienu laikā bez ārstēšanas.

Bērni un pusaudži vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem

Klīniskie pētījumi ar Focetria (H1N1)

Dati par drošumu pēc pirmās devas bērniem un pusaudžiem norāda uz drošuma profilu, kas salīdzināms ar to, kāds ziņots H5N1 simulācijas vakcīnas sastāvam.

Nedēļas laikā pēc vakcinācijas ar 7,5 µg zāļu formu 87 bērniem vecumā no 3 līdz 8 gadiem un 95 bērniem un pusaudžiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem novēroja šādas blakusparādības:

	1. injekcija	2. injekcija
Bērni (3 līdz 8 gadus veci)	N=87	N=85
Visas blakusparādības	67%	61%
Lokālās	56%	49%
Sistēmiskās	32%	31%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Citas blakusparādības	13%	15%
Pusaudži (9 līdz 17 gadus veci)	N=95	N=94
Visas blakusparādības	67%	55%
Lokālās	60%	49%
Sistēmiskās	38%	26%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Citas blakusparādības	11%	9%

Dati par bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem norāda uz nelielu blakusparādību samazināšanos pēc otrās devas un nepieaugošu drudža biežumu.

Ļoti biežas reakcijas, kas novērotas bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem:

Sāpes, satūkums un eritēma, nelabums, mialģija, galvassāpes un nogurums.

Dati par 81 bērnu vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem, kas saņēma 7,5 µg zāļu formas, parādīja, ka nedēļas laikā pēc pirmās vakcinācijas 68% personām novēroja vismaz vienu jebkāda tipa blakusparādību, 49% personām novēroja vietējas reakcijas injekcijas vietā un 53% personām novēroja sistēmiskas reakcijas.

Bērniem vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem ļoti bieži novēroja šādas blakusparādības:

īutīgums, satūkums un eritēma, aizkaitināmība, pastiprināta raudāšana, miegainība, caureja un izmaiņas ēšanas paradumos.

Drudzi ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) novēroja 14% no 12 līdz 35 mēnešus vecām personām un vienai personai (1%) novēroja drudzi $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Klīniskie pētījumi ar H5N1 simulācijas vakcīnu

Klīniskais pētījums tika veikts ar H5N1 vakcīnu kombinācijā ar MF59C. 1 adjuvantu 471 bērnam vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Ar triju nedēļu intervālu tika ievadītas divas vakcīnas devas, kas saturēja H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), 7,5 µg hemaglutinīna [HA]/devā ar MF59C.1 adjuvantu. Tika vērtēta arī revakcinācijas devas nozīmēšana 12 mēnešus pēc otrās devas.

Nedēļu pēc vakcīnas lietošanas tika kontrolēta lokālā un sistēmiskā reaktogenitāte. Lokālās reakcijas visu vecumu pacientiem bija biežākas ievadot vakcīnu, kas seko pirmajai vakcīnai.

Vairums sistēmisko reakciju tika konstatētas 3 dienu laikā pēc vakcinācijas, un tās bija pārejošas un vieglas vai mērenas.

Šajās vecuma grupās reakciju biežums uz vienu devu bija lielāks nekā pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem. Tika novērots arī lielāks drudža $>39,0^{\circ}\text{C}$ gadījumu skaits.

Bieži novērotās sistēmiskās nevēlamās blakusparādības uz vienu devu vecuma grupā no 6 mēnešiem līdz 35 mēnešiem bija aizkaitināmība, pastiprināta raudāšana, miegainība, caureja un izmaiņas ēšanas paradumos. Bērniem ļoti bieži novērotas sistēmiskas parādības bija galvassāpes un nogurums. Pusaudžu vidū ļoti bieži novēroja savārgumu, muskuļu sāpes, galvassāpes, nogurumu, svīšanu, nelabumu un drebuļus.

Tālāk norādīts cilvēku īpatsvars ar parastām un neparedzētām vakcinācijas reakcijām.

	1. injekcija	2. injekcija
Bērni (6 līdz 35 mēneši)	N=145	N=138
Lokālās	47%	46%
Sistēmiskās	59%	51%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Citas blakusparādības	54%	49%
Bērni (vecumā no 3 līdz 8 gadiem)	N=96	N=93
Lokālās	66%	58%
Sistēmiskās	32%	33%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Citas blakusparādības	36%	31%
Pusaudži (no 9 līdz 17 gadiem)	N=93	N=91
Lokālās	81%	70%
Sistēmiskās	69%	52%
Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Citas blakusparādības	30%	27%

- Pēcregistrācijas uzraudzība

Focetria (H1N1)

Papildus klīniskajos pētījumos novērotajām blakusparādībām, lietojot Focetria H1N1 pēc registrācijas tika novērotas turpmākās blakusparādības.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Limfadenopātija.

Sirdsdarbības traucējumi

Palpitācija, tahikardija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Astēnija.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Muskuļu vājums, sāpes ekstremitātēs.

Elpošanas sistēmas traucējumi

Klepus.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Vispārējas ādas reakcijas, ieskaitot niezi, nātreni vai nespecifiskus izsitumus, angioedēmu.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, nelabums, vemšana, sāpes vēderā un caureja.

Nervu sistēmas traucējumi

Galvassāpes, reibonis, miegainība, ģībonis. Neiroloģiski traucējumi, piemēram, neiralģija, parestēzija, krampji un neirīts.

Imūnsistēmas traucējumi

Alerģiskas reakcijas, anafilakse, ieskaitot dispneju, bronhu spazmu, balsenes tūsku, kas retos gadījumos noveda pie šoka.

Papildus no pēcreģistrācijas uzraudzības saistībā ar sezonas trivalentām vakcīnām visās vecuma grupās un sezonas trivalentām vakcīnām ar adjuvantu MF59, kas sastāva ziņā bija līdzīgas Focetria (virsma antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants MF59C.1), ko ļauts lietot cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām:

Reti:

Pārejoša trombocitopēnija.

Loti reti:

Vaskulīts ar pārejošiem nieru traucējumiem un eksudatīvu *erythema multiforme*.
Neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts un Gijēna-Barē sindroms.

Tiomersāls:

Šis medicīniskais produkts satur tiomersālu (dzīvsudraba savienojums) kā konservantu un tādēļ ir iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Gripas vakcīna, ATĶ kods: J07BB02

Šis medicīniskais produkts ir reģistrēts „Ārkārtas apstākļos”.

Eiropas zāļu aģentūra (EMA) regulāri pārskatīs jebkuru jaunu informāciju, un, ja nepieciešams, šis zāļu apraksts tiks atjaunots.

Simulācijas (*mock-up*) vakcīnas satur gripas vīrusa antigēnus, kas atšķiras no tajā brīdī cirkulējošiem gripas vīrusu antigēniem. Šos antigēnus var uzskatīt par ‘jauniem’ antigēniem un simulēt situāciju, kurā vakcinējamajai mērķa populācijai nav imunoloģiskās atmiņas. Dati, kas iegūti pētot simulācijas (*mock-up*) vakcīnu, tiks izmantoti par pamatu vakcinācijas stratēģijai, kas, visticamāk, tiks lietota pandēmijas vakcīnai: simulācijas (*mock-up*) vakcīnu pētīšanas laikā iegūtie klīniskās imunogenitātes, drošuma un reaktogenitātes dati atbilst pandēmijas vakcīnām.

Focetria (H1N1) klīniskie pētījumi pašreiz ir devuši:

- Pieejamus drošuma un imunogenitātes datus, kas iegūti pēc vienas vai divu Focetria (H1N1) devu ievadīšanas veseliem bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem un veseliem pieaugušajiem, ieskaitot gados vecākus cilvēkus.

Klīniskie pētījumi, kuros 1 un 22 dienā ievadīja Focetria versiju, kas satur no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) atvasinātu HA, ir devuši:

- Drošuma un imunogenitātes datus par veseliem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem, kā arī pieaugušiem, ieskaitot gados vecākus cilvēkus.

Imūnā reakcija uz Focetria (H1N1)

- Pētījumi ar pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem

Imunogenitātes rezultāti, kas iegūti ar divām 7,5 µg lielām Focetria (H1N1) pandēmiskās vakcīnas devām pašreiz notiekošajos klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem, ir parādīti zemāk.

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām pret A/H1N1, kas noteikts, izmantojot HI testu, pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem pēc vienas 7,5 µg lielas Focetria devas ievadīšanas bija šāds:

	Pieaugušie (18-60 g. veci)			
Anti-HA antiviena	21 dienas pēc 1. devas (22. diena)		21 dienas pēc 2. devas (43. diena)	
	Kopā N=120	Seronegatīvi bāzlīnijā N=46	Kopā N=120	Seronegatīvi bāzlīnijā N=46
Seroprotekcijas rādītājs (95% TI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
ĢVP (95% TI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonversija vai ticams pieaugums (95% TI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* mērīts ar HI testu

** HI ģeometriskās vidējās proporcijas

	Gados vecāki cilvēki (>60 g. veci)			
Anti-HA antiviena	21 dienas pēc 1. devas (22. diena)		21 dienas pēc 2. devas (43. diena)	
	Kopā N=117	Seronegatīvi bāzlīnijā N=25	Kopā N=117	Seronegatīvi bāzlīnijā N=25
Seroprotekcijas rādītājs (95% TI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
ĢVP (95% TI)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Serokonversija vai ticams pieaugums (95% TI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Pētījumi ar bērniem

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H1N1, kas noteikts ar HI analīzi, bērniem un pusaudžiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem pēc vienas 7,5 µg lielas Focetria devas ievadīšanas, bija šāds:

	Bērni un pusaudži (9-17 g. veci)	
Anti-HA antiviena	21 dienas pēc 1. devas (22. diena)	21 dienas pēc 2. devas (43. diena)

	Kopā N=88	Seronegatīvi bāzlinijā N=51	Kopā N=88	Seronegatīvi bāzlinijā N=51
Seroprotekcijas rādītājs (95% TI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
ĢVP (95% TI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonversija vai ticams pieaugums (95% TI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* mērīts ar HI testu

** HI ģeometriskās vidējās proporcijas

^ No šī paša pētījuma būs pieejami papildu dati.

Dati, kas pieejami par reakciju uz otro devu, kura ievadīta pēc triju nedēļu pārtraukuma, norādīja uz kopēju GMT pieaugumu no 793 līdz 1065 (N=88) un GMT pieaugumu no 522 līdz 870 bērniem, kas bija seronegatīvi bāzlinijā (N=51).

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H1N1, kas noteikts ar HI analīzi, bērniem vecumā no 3 līdz 6 gadiem pēc vienas 7,5 µg lielas Focetria devas ievadīšanas, bija šāds:

	Bērni (3-8 g. veci)			
Anti-HA antiviena	21 dienas pēc 1. devas (22. diena)		21 dienas pēc 2. devas (43. diena)	
	Kopā N=70	Seronegatīvi bāzlinijā N=48	Kopā N=70	Seronegatīvi bāzlinijā N=48
Seroprotekcijas rādītājs (95% TI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
ĢVP (95% TI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonversija vai ticams pieaugums (95% TI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Dati, kas pieejami par reakciju uz otro devu, kura ievadīta pēc triju nedēļu pārtraukuma, norādīja uz kopēju GMT pieaugumu no 319 līdz 702 (N=70) un GMT pieaugumu no 247 līdz 726 bērniem, kas bija seronegatīvi bāzlinijā (N=48).

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H1N1, kas noteikts ar HI analīzi, bērniem vecumā no 12 līdz 35 mēnešiem pēc vienas 7,5 µg lielas Focetria devas ievadīšanas, bija šāds:

Anti-HA antiviena	Bērni (12-35 m. veci)	
	Kopā N=80	Seronegatīvi bāzlinijā N=53
Seroprotekcijas rādītājs (22. diena)	99% (95% TI: 93-100)	100% (95% TI: 93-100)
ĢVP (22. diena pret 1. dienu)	29 (95% TI: 17-50)	47 (95% TI: 30-75)
Serokonversija vai ticams pieaugums (22. diena)	96% (95% TI: 89-99)	100% (95% TI: 93-100)

Dati, kas pieejami par reakciju uz otro devu, kura ievadīta pēc triju nedēļu pārtraukuma, norādīja uz kopēju GMT pieaugumu no 333 līdz 976 (N=871) un GMT pieaugumu no 237 līdz 776 bērniem, kas bija seronegatīvi bāzlinijā (N=46).

Imūnā reakcija pret H5N1 simulācijas vakcīnu:

- Pētījumi ar pieaugušajiem un gados veciem pacientiem

Tika veikts klīniskais pētījums ar H5N1 vakcīnas un MF59C.1 adjuvanta kombināciju, iesaistot 486 veselus pieaugušos brīvprātīgos. Ar trīs nedēļu intervālu tika ievadītas divas vakcīnas devas, kas satur H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemaglutinīna [HA]/devā) ar MF59C.1 adjuvantu.

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts, izmantojot SRH (*single radial hemolysis*) metodi, pieaugušajiem bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc 1. devas	21 diena pēc 2. devas
Seroprotekcijas rādītājs	41% (95% TI: 33-49)	86% (95% TI: 79-91)
Serokonversijas rādītājs	39% (95% TI: 31-47)	85% (95% TI: 79-91)
Serokonversijas faktors**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* noteikts, izmantojot SRH metodi $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts, izmantojot SRH metodi, subjektiem, kas vecāki par 60 gadiem, bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc 1. devas	21 diena pēc 2. devas
Seroprotekcijas rādītājs	53% (95% TI: 42-64)	81% (95% TI: 71-89)
Serokonversijas rādītājs	45% (95% TI: 34-56)	71% (95% TI: 60-81)
Serokonversijas faktors**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* noteikts, izmantojot SRH metodi $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

Pieejami ierobežoti dati par antivielu saglabāšanos gados vecākiem cilvēkiem, kas imunizēti ar H5N1, lietojot simulācijas (*mock-up*) vakcīnu, ka pēc sešiem mēnešiem seroprotekcija saglabājās 50% subjektu.

Augsti patogēnu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) variantu krusteniskā reaktivitāte 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

Tika veiktas gripas A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; atzars 2.2) ar HI, SRH un MN un gripas A/H5N1/Indonesia (atzars 2.1) ar HI un MN imunogenitātes analīzes, pētot serumu, kas iegūts 3 nedēļas pēc otras vakcinācijas (43. diena) un 3 nedēļas pēc revakcinācijas (223. diena).

Abās vecuma grupās atbildes reakcija uz heterologajiem celmiem ievērojami palielinājās pēc revakcinācijas ar simulācijas (*mock-up*) vakcīnām, novērtējot ar visiem testiem.

- Pētījumi ar bērniem

Tika veikts klīniskais pētījums ar H5N1 vakcīnu kombinācijā ar MF59.1 adjuvantu, iesaistot 471 bērnu vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Ar trīs nedēļu starplaiku tika ievadītas divas vakcīnas devas, kas satur H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), 7,5 µg hemaglutinīna [HA]/devā ar MF59C.1 adjuvantu.

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem, izmantojot SRH metodi, bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc pirmās devas	21 diena pēc otrās devas
--------------------	---------------------------	--------------------------

Seroprotekcijas rādītājs	47% (TI: 38-55)	100% (TI: 97-100)
Serokonversijas rādītājs	44% (TI: 36-53)	98% (TI: 95-100)
Serokonversijas faktors	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* noteikts, izmantojot SRH metodi $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts bērniem vecumā no 3 līdz 8 gadiem, izmantojot SRH metodi, bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc pirmās devas	21 diena pēc otrās devas
Seroprotekcijas rādītājs	54% (TI: 44-65)	100% (TI: 96-100)
Serokonversijas rādītājs	56% (TI: 45-66)	100% (TI: 96-100)
Serokonversijas faktors	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* noteikts, izmantojot SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

Seroprotekcijas rādītājs*, serokonversijas rādītājs* un serokonversijas** faktors anti-HA antivielām pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004, kas noteikts pusaudžiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem, izmantojot SRH metodi, bija šāds:

Anti-HA antivielas	21 diena pēc pirmās devas	21 diena pēc otrās devas
Seroprotekcijas rādītājs	59% (TI: 48-69)	100% (TI: 96-100)
Serokonversijas rādītājs	57% (TI: 46-67)	99% (TI: 94-100)
Serokonversijas faktors	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* noteikts, izmantojot SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH ģeometriskā vidējā proporcijas

- Atbalstoši pētījumi

Divas devas meklēšanas pētījumos 78 pieaugušajiem tika ievadīta simulācijas (*mock-up*) vakcīna ar adjuvantu (H5N3 vai H9N2). Ar trīs nedēļu intervālu tika ievadītas divas H5N3 celma (*A/Duck/Singapore/97*) vakcīnas devas, izmantojot 3 dažādas devas (7,5; 15 un 30 μg HA/devā). Seruma paraugus pārbaudīja attiecībā pret oriģinālo H5N3 un vairākiem H5N1 izolātiem. Seroloģiskās atbildes reakcijas, kas tika iegūtas, izmantojot SRH metodi, parādīja, ka pēc divām 7,5 μg injekcijām 100% subjektu sasniedza seroprotekciju un 100% bija notikusi serokonversija. Tika atklāts, ka vakcīna, kurai pievienots adjuvants, inducē antivielu produkciju pret 2003. un 2004. gadā izolētajiem celmiem, kuriem novēroja vīrusa antigēna "dreifu" (*drift*), salīdzinājumā ar oriģinālajiem celmiem.

Ar četru nedēļu intervālu tika ievadītas divas H9N2 (*A/chicken/Hong Kong/G9/97*) celmu saturošas vakcīnas devas, izmantojot 4 dažādas devas (3,75; 7,5; 15 un 30 μg HA/devā). Seroloģiskās atbildes reakcijas, kas tika iegūtas, izmantojot hemaglutinācijas inhibīcijas (HI) metodi, parādīja, ka pēc divām 7,5 μg injekcijām 92% subjektu sasniedza seroprotekciju un 75% - serokonversiju.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojams.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos pētījumos ar simulācijas (*mock-up*) vakcīnu (H5N1 vakcīna ar adjuvantu MF59C.1) un sezonas vakcīnu, kas satur MF59C.1 adjuvantu, iegūtie dati par efektivitāti, atkārtotu devu toksiskumu, reproduktīvo un attīstības toksiskumu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds,
Kālijs hlorīds,
Kālija dihidrogēnfosfāts,
Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts,
Magnijs hlorīda heksahidrāts,
Kalcija hlorīda dihidrāts,
Nātrijs citrāts,
Citronskābe,
Tiomersāls,
Ūdens injekcijām.

Informāciju par adjuvantu skatīt apakšpunktā 2.

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem medicīniskiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

1 gads.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

5,0 ml desmit devu flakonā (I tipa stikls) ar aizbāzni (halobutila gumija). Iepakojumi pa 10.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Katru reizi pirms vakcīnas devas (0,5 ml) ievilkšanas šļircē viegli sakratiet daudzdevu flakonu. Pirms ievadīšanas, ievilktajai vakcīnai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Reģistrējiet pirmās devas paņemšanas datumu un laiku uz flakona etiķetes.

Starp lietošanas reizēm novietojiet daudzdevu flakonu atpakaļ ieteiktajos glabāšanas apstākļos starp 2 un 8 °C. Vēlams izlietot daudzdevu flakonu 24 stundu laikā pēc pirmās devas paņemšanas.

Ir pieejami arī iepriekšēji dati, kas liek domāt, ka daudzdevu flakonus var lietot maksimāli līdz 72 stundām pēc pirmās devas paņemšanas, lai gan šāds papildzināts glabāšanas laiks nedrīkst būt vēlāmā opcija.

Neizlietoto vakcīnu vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/07/385/004

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2007. gada 2. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada februāris

Sīkāka informācija par šo produktu ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē,
<http://www.ema.europa.eu/>.