

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pandemrix suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai
Pandēmijas gripas vakcīna (H1N1)v (šķelts, inaktivēts virions, ar adjuvantu)
Pandemic influenza vaccine (H1N1)v (split virion, inactivated, adjuvanted)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 deva (0,5 ml) pēc sajaukšanas satur:

Inaktivētu, šķeltu gripas vīrusu, kas satur antigēnu*, kas ekvivalents

A/California/7/2009 (H1N1)v-tipa celma (X-179A) 3,75 mikrogramiem**

* pavairots olās

** hemaglutinīna

Šī vakcīna atbilst PVO rekomendācijai un ES lēmumam par pandēmiju.

Adjuvants AS03, kura sastāvā ir skvalēns (10,69 miligrami), DL- α tokoferols (11,86 miligrami) un polisorbāts 80 (4,86 miligrami).

Pēc suspensijas un emulsijas sajaukšanas tiek iegūta daudzdevu vakcīna flakonā.
Informāciju par devu skaitu flakonā skatīt apakšpunktā 6.5.

Palīgvielas: vakcīna satur 5 mikrogramus tiomersāla.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai.
Suspensija ir bezkrāsains, gaišs, lāsmojošs šķidrums.
Emulsija ir bālgans homogēns šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gripas profilakse oficiāli izziņotos pandēmijas apstākļos (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.1).

Pandēmijas gripas vakcīna jālieto saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteikumos par devām ņemti vērā pieejamie dati no vēl notiekošiem klīniskiem pētījumiem veselām personām, kuras saņēma vienu devu vai divas devas Pandemrix (H1N1), un no klīniskiem pētījumiem veselām personām, kuras saņēma divas devas Pandemrix versijas, kas satur HA, iegūtu no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Dažās vecuma grupās ir maz klīnisko pētījumu datu (pieaugušie no 60 līdz 79 gadu vecumam un bērni no 10 līdz 17 gadu vecumam), ļoti maz klīnisko pētījumu datu (80 gadus veci un vecāki pieaugušie, bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 9 gadiem) vai datu nav (par 6 mēnešiem jaunāki bērni) par vienu vai abām Pandemrix versijām, kas aprakstītas apakšpunktos 4.4, 4.8 un 5.1.

18 gadus veci un vecāki pieaugušie

Viena 0,5 ml deva izvēlētajā datumā.

Imunogenitātes dati, kas iegūti trīs nedēļas pēc Pandemrix (H1N1) ievadīšanas klīniskajos pētījumos, liecina, ka var pietikt ar vienu devu.

Ja tiek ievadīta otra deva, starp pirmo un otro devu jābūt vismaz triju nedēļu starplaikam.

10 – 17 gadus veci bērni un pusaudži

Devas var noteikt saskaņā ar ieteikumiem pieaugušajiem.

6 mēnešus – 9 gadus veci bērni

Viena 0,25 ml deva izvēlētajā datumā.

Sākotnējie imunogenitātes dati, kas iegūti par nelielu skaitu bērnu 6-35 mēnešu vecumā, liecina, ka ir turpmāka imūnā reakcija pret otro 0,25 ml devu, kas ievadīta pēc trīs nedēļu starplaika.

Lietojot otro devu, jāņem vērā informācija, kas sniegta apakšpunktos 4.4, 4.8 un 5.1.

Bērni līdz 6 mēnešu vecumam

Šai vecuma grupai vakcinācija pašlaik nav ieteicama.

Pacienti, kuri ir saņēmuši pirmo Pandemrix devu, būtu ieteicams pabeigt vakcinācijas kursu ar Pandemrix (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ievadīšanas veids

Imunizācija jāveic, ievadot vakcīnu intramuskulārā injekcijā, vislabāk deltveida muskulī vai augšstilba anterolaterālā virsmā (atkarībā no muskuļa masas).

4.3 Kontrindikācijas

Anamnēzē anafilaktiska (t.i., dzīvībai bīstama) reakcija pret kādu no šīs vakcīnas sastāvdaļām vai atliekvielām (olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu, gentamicīna sulfātu un nātrija deoksiholātu). Ja tiek uzskatīts, ka vakcinācija ir nepieciešama, vajadzības gadījumā jābūt nekavējoties pieejamam reanimācijas aprīkojumam.

Skatīt apakšpunktu 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ievadot vakcīnu cilvēkiem, kam ir zināma paaugstināta jutība (izņemot anafilaktisku reakciju) pret aktīvo vielu, kādu no palīgvielām, tiomersālu un atliekvielām (olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu, gentamicīna sulfātu un nātrija deoksiholātu), jāievēro piesardzība.

Tāpat kā visām injicējamām vakcīnām, vienmēr jābūt viegli pieejamiem atbilstošiem medikamentiem un medicīniskai uzraudzībai, lai varētu novērst reti sastopamu, bet iespējamu anafilaktisku reakciju pēc vakcīnas ievadīšanas.

Ja pandēmijas apstākļi to ļauj, jāatliek tādu pacientu imunizācija, kuri slimo ar smagām febrilām slimībām vai akūtām infekcijas slimībām.

Pandemrix nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Nav datu par Pandemrix lietošanu, ievadot to subkutāni. Tādēļ medicīnas darbiniekiem jāizvērtē vakcīnas ievadīšanas lietderība un iespējamais risks pacientiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem

asinsreces traucējumiem, kas varētu būt kontrindikācija intramuskulārai ievadīšanai, ja vien iespējamā lietderība neatsver asiņošanas risku.

Nav datu par vakcīnu ar AS03 adjuvantu ievadīšanu pirms vai pēc citu gripas vīrusu tipu vakcīnu ievadīšanas, kas paredzētas lietošanai pirms pandēmijas vai tās laikā.

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

Visām vakcinētajām personām var neizveidoties aizsargājoša imūnā reakcija (skatīt apakšpunktu 5.1).

No klīniskajiem pētījumiem ar Pandemrix (H1N1) par 6 mēnešiem jaunākiem bērniem nav pieejami dati par lietošanas drošumu un imunogenitāti. Ir pieejams maz datu no klīniskajiem pētījumiem ar Pandemrix (H1N1) veseliem 10 – 17 gadus veciem bērniem, ļoti maz datu no klīniskajiem pētījumiem ar Pandemrix (H1N1) veseliem 6 – 35 mēnešus veciem bērniem un maz datu no pētījumiem ar Pandemrix versiju, kas satur H5N1 antigēnus, 3 – 9 gadus veciem bērniem.

Ļoti ierobežoti dati par 6 – 35 mēnešus veciem bērniem (N=51), kuri saņēma divas devas pa 0,25 ml (pusi no pieaugušo devas) ar 3 nedēļu intervālu starp devām, liecināja, ka biežāk radās reakcijas injekcijas vietā un vispārēji simptomi (skatīt apakšpunktu 4.8). It īpaši drudža biežums (aksilārā temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}$) var ievērojami palielināties pēc otrās devas. Tādēļ mazākiem bērniem (t.i., apmēram līdz 6 gadu vecumam) pēc katras vakcinācijas ieteicama temperatūras kontrole un pasākumi drudža mazināšanai (piemēram, antipirētiski līdzekļi, ja ir klīniska nepieciešamība).

Pieejams maz datu no klīniskajiem pētījumiem ar Pandemrix (H1N1) par 60 gadiem vecākiem pieaugušajiem un ļoti maz datu ar Pandemrix (H1N1) vai vakcīnas versiju, kas satur H5N1 antigēnus, par 80 gadiem vecākiem pieaugušajiem.

Nav drošības, imunogenitātes vai efektivitātes datu, kas apstiprinātu Pandemrix savstarpējo aizvietojamību ar citām H1N1 pandēmiskajām vakcīnām.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dati, kas iegūti par 60 gadiem vecākiem veseliem pieaugušajiem, vienlaikus lietojot Pandemrix H1N1 un sezonālās gripas vakcīnu bez adjuvanta (Fluarix, šķelta viriona vakcīnu), neliecina par kādu nozīmīgu imūnās atbildes reakcijas traucējumu pret Pandemrix H1N1. Imūnā atbildes reakcija pret Fluarix bija apmierinoša.

Vienlaicīgā lietošana nebija saistīta ar lielāku vietējo vai sistēmisko blakusparādību sastopamību, salīdzinot ar viena paša Pandemrix lietošanu.

Tāpēc dati liecina, ka Pandemrix var lietot kopā ar sezonālās gripas vakcīnām bez adjuvanta (injekciju veicot pretējā ekstremitātē).

Dati, kas iegūti par 60 gadiem vecākiem veseliem pieaugušajiem, ievadot sezonālās gripas vakcīnu bez adjuvanta (Fluarix, šķelta viriona vakcīnu) trīs nedēļas pirms Pandemrix (H1N1) devas, neliecina par kādu nozīmīgu imūnās atbildes reakcijas traucējumu pret Pandemrix H1N1. Tādēļ dati liecina, ka Pandemrix var ievadīt trīs nedēļas pēc tam, kad ievadītas sezonālās gripas vakcīnas bez adjuvanta.

Nav datu par Pandemrix lietošanu vienlaikus ar citām vakcīnām.

Ja tiek apsvērta citu vakcīnu vienlaicīga ievadīšana, injekcijas jāveic dažādās ekstremitātēs. Jāņem vērā, ka iespējama blakusparādību pastiprināšanās.

Ja pacients saņem imūnsupresīvu terapiju, imunoloģiskā reakcija var būt pavājināta.

Pēc gripas vakcīnas ievadīšanas novēroti kļūdaini pozitīvi seroloģisko testu rezultāti, ar ELISA metodes palīdzību nosakot antivielas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1), C hepatīta vīrusu un, jo īpaši, HTLV-1. Šādos gadījumos ar *Western blot* metodi iegūtie rezultāti ir negatīvi. Šo pārejošo kļūdaini pozitīvo rezultātu cēlonis varētu būt IgM veidošanās kā atbildes reakcija pret vakcīnu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Pašlaik nav pieejami dati par Pandemrix lietošanu grūtniecības laikā. Dati, kas iegūti par grūtniecēm, kuras vakcinētas ar citām inaktivētām, adjuvantu nesaturošām sezonālām vakcīnām, neliecina par malformācijām vai toksisku ietekmi uz augli vai jaundzimušo.

Pandemrix pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Var apsvērt Pandemrix lietošanu grūtniecības laikā, ja tā tiek uzskatīta par nepieciešamu, ņemot vērā oficiālos ieteikumus.

Pandemrix drīkst ievadīt sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažas no blakusparādībām, kas minētas apakšpunktā 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

- Klīniskie pētījumi

Nevēlamās blakusparādības minētas atbilstoši šādai biežuma klasifikācijai:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Klīniskajos pētījumos tālāk norādīto blakusparādību biežums tika novērtēts aptuveni 5000 indivīdiem vecumā no 18 gadiem, kuri saņēma preparātus, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: limfadenopātija

Psihiskie traucējumi

Retāk: bezmiegs

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Retāk: parestēzija, miegainība, reibonis

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: gastrointestināli simptomi (piemēram, caureja, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: ekhimoze injekcijas vietā, pastiprināta svīšana

Retāk: nieze, izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: artralģija, mialģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: sacietējums, pietūkums, sāpes un apsārtums injekcijas vietā, drudzis, nespēks
Bieži: trīce, gripai līdzīga saslimšana, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, karstuma sajūta, nieze).
Retāk: savārgums

Ir pieejami papildu dati par reaktogenitāti, kas iegūti klīniskajos pētījumos ar veseliem indivīdiem dažādās vecuma grupās, sākot no 6 mēnešu vecuma, kuri saņēma Pandemrix H1N1. Pieejamie dati ir šādi:

Pieaugušie

Klīniskā pētījumā tika novērtēta reaktogenitāte veseliem 18 – 60 gadus veciem pieaugušajiem (N=120) un par 60 gadiem vecākiem pieaugušajiem (N=120), kuri saņēma pirmo 0,5 ml Pandemrix (H1N1) devu. Abās vecuma grupās novēroto blakusparādību biežums dažādās vecuma grupās bija līdzīgs, izņemot apsārtumu (biežāk radās >60 gadus veciem cilvēkiem) un drebuļus un svīšanu (biežāk radās 18 – 60 gadus veciem cilvēkiem).

Klīniskā pētījumā tika novērtēta reaktogenitāte veseliem 18 – 60 gadus veciem pieaugušajiem, kuri saņēma divas Pandemrix (H1N1) 0,5 ml devas (ar 21 dienas intervālu). Pēc otrās devas biežāk radās vairums vispārējo simptomu (piemēram, nogurums, galvassāpes, artralģija, drebuļi, svīšana un drudzis), salīdzinot ar pirmo devu.

10 – 17 gadus veci bērni

Klīniskajā pētījumā tika novērtēta reaktogenitāte 10 – 17 gadus veciem bērniem, kuri saņēma divas Pandemrix H1N1 0,5 ml devas (ar 21 dienas intervālu), un netika novērota pastiprināta reaktogenitāte pēc otrās devas salīdzinājumā ar pirmo devu. Par kuņģa-zarnu trakta simptomiem un drebuļiem tika ziņots biežāk, salīdzinot ar agrāk ziņoto biežumu pētījumos ar H5N1 vakcīnas sastāvu.

3 – 9 gadus veci bērni

Klīniskā pētījumā tika novērtēta reaktogenitāte 3 - 5 un 6 - 9 gadus veciem bērniem, kuri saņēma pusi no pieaugušo devas (t.i., 0,25 ml) Pandemrix (H1N1), un blakusparādību biežums attēlots tabulā:

Blakusparādības	3 - 5 gadi	6 - 9 gadi
Sāpes	60,0%	63,1%
Apsārtums	26,7%	23,1%
Pietūkums	21,7%	23,1%
Drebuļi	13,3%	10,8%
Svīšana	10,0%	6,2%
Drudzis >38°C	10,0%	4,6%
Drudzis >39°C	1,7%	0,0%
Caureja	5,0%	NP
Miegainība	23,3%	NP
Aizkaitināmība	20,0%	NP
Ēstgribas zudums	20,0%	NP
Artralģija	NP	15,4%
Mialģija	NP	16,9%
Nogurums	NP	27,7%
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	NP	13,8%
Galvassāpes	NP	21,5%

NP=nav pieejams

Pašlaik nav pieejami dati par reaktogenitāti pēc Pandemrix (H1N1) puses no pieaugušo devas (t.i., 0,25 ml) otrās ievadīšanas 3 – 9 gadus veciem bērniem. Tomēr citā klīniskā pētījumā, kurā novērtēja reaktogenitāti 3 – 9 gadus veciem bērniem, kuri saņēma divas pieaugušo (t.i., 0,5 ml) devas

Pandemrix (H1N1) (ar 21 dienas intervālu), pēc otrās devas ievadīšanas biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā un vispārējos simptomus nekā pēc pirmās devas.

6 – 35 mēnešus veci bērni

Klīniskā pētījumā, kurā tika novērtēta reaktogenitāte 6 – 35 mēnešus veciem bērniem, kuri saņēma Pandemrix H1N1 divas puses no pieaugušo devas (t.i., 0,25 ml) (ar 21 dienas intervālu), reakcijas injekcijas vietā un vispārēji simptomi biežāk radās pēc otrās devas, salīdzinot ar pirmo devu, it īpaši paaugstināta aksillārā temperatūra ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Sekojošo blakusparādību biežums attiecībā uz devu skaitu attēlots tabulā:

Blakusparādības	Pēc 1. devas	Pēc 2. devas
Sāpes	31,4%	41,2%
Apsārtums	19,6%	29,4%
Pietūkums	15,7%	23,5%
Drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) aksillāri	5,9%	43,1%
Drudzis ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) aksillāri	0,0%	3,9%
Miegainība	7,8%	35,3%
Aizkaitināmība	21,6%	37,3%
Ēstgribas zudums	9,8%	39,2%

- Pēcregistrācijas novērošana

Pandemrix H1N1v

Papildus blakusparādībām, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, Pandemrix H1N1v pēcregistrācijas novērošanas laikā ziņots par šādām blakusparādībām:

Imūnās sistēmas traucējumi

Anafilakse, alerģiskas reakcijas

Nervu sistēmas traucējumi

Febrilie krampji

Ādas un zemādas audu bojājumi

Angioneirotiska tūska, ģeneralizētas ādas reakcijas, nātrene

Starppandēmiju trivalentās vakcīnas

Veicot trivalentu starppandēmiju vakcīnu pēcregistrācijas novērošanu, ir saņemti ziņojumi arī par šādām blakusparādībām:

Reti:

Neiralģija, pārejoša trombocitopēnija.

Ļoti reti:

Vaskulīts ar pārejošiem nieru darbības traucējumiem.

Neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts, neirīts un Gijēna-Barē sindroms.

Šajā medikamentā kā konservants izmantots tiomersāls (organisks dzīvsudraba savienojums), tādēļ iespējamās sensitizācijas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: gripas vakcīnas, ATĶ kods J07BB02.

Šīs zāles ir reģistrētas “ārkārtas apstākļos”. Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) regulāri pārskatīs jebkuru jaunu informāciju, un, ja nepieciešams, šis zāļu apraksts tiks atjaunots.

Simulācijas vakcīnas satur gripas vīrusa antigēnus, kas atšķiras no šobrīd cirkulējošiem gripas vīrusiem. Šos antigēnus var uzskatīt par “jauniem” antigēniem, un tie simulē apstākļus, kad vakcinācijas mērķa populācijai šāda imūnreakcija nav bijusi. Par simulācijas vakcīnu apkopotie dati tiks izmantoti, lai pamatotu vakcinācijas stratēģiju, kādu varētu izmantot pandēmijas vakcīnai: ar simulācijas (*mock-up*) vakcīnu iegūtie klīniskās imunogenitātes, drošības un reaktogenitātes dati ir attiecināmi arī uz pandēmijas vakcīnām.

Klīniskie pētījumi, kuros Pandemrix versija, kas satur HA, iegūtu no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), tika ievadīta 0. un 21. dienā, sniedz:

- datus par lietošanas drošumu un imunogenitāti veseliem pieaugušajiem, tai skaitā gados vecākiem cilvēkiem;
- maz datu par lietošanas drošumu un imunogenitāti veseliem 3-9 gadus veciem bērniem, kuri saņēma 0,5 ml vai 0,25 ml (t. i., pusi no pieaugušo devas);
- datus par imunogenitāti veseliem 18-60 gadus veciem pieaugušajiem, kuri saņēma divas devas pa 0,5 ml ar 3 nedēļu vai 6 mēnešu intervālu starp devām;
- maz datu par imūnās atbildes reakcijas mijiedarbību pret A/Indonesia/5/2005 veseliem pieaugušajiem, tai skaitā gados vecākiem cilvēkiem, un veseliem 3-9 gadus veciem bērniem;
- maz datu par imunogenitāti veseliem 18-60 gadus veciem pieaugušajiem, kuri saņēma vienu devu vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kura satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005, ievadot pēc vienas vai divām Pandemrix, kas satur HA, iegūtu no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Papildu datus par H5N1 pētījumiem varat iegūt informatīvajos materiālos par Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted) GlaxoSmithKline Biologicals.

Imūnā atbildes reakcija pret Pandemrix (H1N1)

Ar Pandemrix (H1N1) pašlaik veiktie klīniskie pētījumi sniedz:

- maz datu par lietošanas drošumu un imunogenitāti, kas iegūti trīs nedēļas pēc vienas Pandemrix (H1N1) devas ievadīšanas veseliem 18 – 79 gadus veciem pieaugušajiem;
- maz datu par lietošanas drošumu un imunogenitāti, kas iegūti pēc divu Pandemrix (H1N1) devu ievadīšanas veseliem 18 – 60 gadus veciem pieaugušajiem;
- ļoti maz datu par lietošanas drošumu un imunogenitāti, kas iegūti trīs nedēļas pēc vienas Pandemrix (H1N1) devas ievadīšanas veseliem pieaugušajiem, kas vecāki par 80 gadiem;
- maz datu par imunogenitāti, kas iegūti trīs nedēļas pēc vienas Pandemrix (H1N1) devas pa 0,25 ml vai 0,5 ml ievadīšanas veseliem 10-17 gadus veciem bērniem;
- maz datu par imunogenitāti, kas iegūti pēc Pandemrix (H1N1) 0,25 ml vai divu 0,5 ml devu ievadīšanas veseliem 10 – 17 gadus veciem bērniem;
- ļoti maz datu par lietošanas drošumu un imunogenitāti, kas iegūti trīs nedēļas pēc vienreizējas Pandemrix (H1N1) puses no pieaugušo devas (t. i., 0,25 ml) ievadīšanas veseliem 3-9 gadus veciem bērniem;
- ļoti maz datu par lietošanas drošumu un imunogenitāti, kas iegūti trīs nedēļas pēc vienreizējas Pandemrix (H1N1) puses no pieaugušo devas (t. i., 0,25 ml) ievadīšanas veseliem 6 – 35 mēnešus veciem bērniem.

18 – 60 gadus veci pieaugušie

Divos klīniskajos pētījumos (D-Pan H1N1-007 un D-Pan H1N1-008), kuros tika novērtēta vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 µg HA, iegūta no A/California/7/2009 (H1N1)v-tipu, imunogenitāte veseliem indivīdiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, anti-HA antivielu atbildes reakcija bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/California/7/2009 (H1N1)v-tipu					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dienu pēc 1.devas		21 dienu pēc 2.devas		21 dienu pēc 1.devas	
	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=60 [95% TI]	Seronegatī vie pacienti pirms vakcinācij as N=37 [95% TI]	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=59 [95% CI]	Seronegatī vie pacienti pirms vakcinācij as N=37 [95% CI]	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=120 [95% TI]	Seronegatī vie pacienti pirms vakcinācij as N=76 [95% TI]
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Serokonversijas līmenis ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Serokonversijas koeficients ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68, 02]

¹seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinīna inhibīcijas (HI) titru $\geq 1:40$;

²serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī, kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi;

³serokonversijas koeficients: vidējā ģeometriskā antivielu titra (GMT) attiecība pirms un pēc vakcinācijas.

Gados vecāki cilvēki (>60 gadiem)

Pētījumā D-Pan H1N1-008 arī tika novērtēta vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kura satur 3,75 µg HA, iegūta no A/California/7/2009 (H1N1)v-tipa, imunogenitāte veseliem indivīdiem (N=120), kas vecāki par 60 gadiem (stratificēti robežās no 61 līdz 70, no 71 līdz 80 un > 80 gadu vecumam). Anti-HA antivielu atbildes reakcija 21 dienu pēc pirmās devas ievadīšanas bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/California/7/2009 (H1N1)v-tipu					
	61 – 70 gadi		71 – 80 gadi		>80 gadiem	
	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=75 [95% TI]	Seronegatīvie pacienti pirms vakcinācijas N=43 [95% TI]	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=40 [95% TI]	Seronegatīvie pacienti pirms vakcinācijas N=23 [95% TI]	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=5 [95% TI]	Seronegatīvie pacienti pirms vakcinācijas N=3 [95% TI]
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Serokonversijas līmenis ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Serokonversijas koeficients ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinīna inhibīcijas (HI) titru $\geq 1:40$;

² serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī, kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi;

³ serokonversijas koeficients: vidējā ģeometriskā antivielu titra (GMT) attiecība pirms un pēc vakcinācijas.

10 – 17 gadus veci bērni

Divos klīniskos pētījumos tika novērtēta imunogenitāte veseliem 10 – 17 gadus veciem bērniem, kuri saņēma pusi (0,25 ml) devas un pilnu (0,5 ml) pieaugušo devu vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kura satur 3,75 µg HA, iegūta no A/California/7/2009 (H1N1)v-tipa. Anti-HA antivielu atbildes reakcija 21 dienu pēc pirmās devas ievadīšanas bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/California/7/2009 (H1N1)v-tipu			
	Puse devas		Pilna deva	
	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=58 [95% TI]	Seronegatīvie pacienti pirms vakcinācijas N=38 [95% TI]	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=97 [95% TI]	Seronegatīvie pacienti pirms vakcinācijas N=61 [95% TI]
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Serokonversijas līmenis ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Serokonversijas koeficients ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinīna inhibīcijas (HI) titru $\geq 1:40$;

² serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī, kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi;

³ serokonversijas koeficients: vidējā ģeometriskā antivielu titra (GMT) attiecība pirms un pēc vakcinācijas.

3 – 9 gadus veci bērni

Klīniskā pētījumā, kurā 3 – 9 gadus veci bērni saņēma pusi pieaugušo vakcīnas devas (0,25 ml) ar AS03 adjuvantu, kura satur 3,75 µg HA, iegūta no A/California/7/2009 (H1N1)v-tipa, anti-HA antivielu atbildes reakcija 21 dienu pēc pirmās devas ievadīšanas bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/California/7/2009 (H1N1)v-tipu			
	3 – 5 gadi		6 – 9 gadi	
	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=30 [95% TI]	Seronegatīvie pacienti pirms vakcinācijas N=27 [95% TI]	Kopējais iekļauto pacientu skaits N=30 [95% TI]	Seronegatīvie pacienti pirms vakcinācijas N=29 [95% TI]
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Serokonversijas līmenis ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Serokonversijas koeficients ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinīna inhibīcijas (HI) titru $\geq 1:40$;

² serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī, kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi;

³ serokonversijas koeficients: vidējā ģeometriskā antivielu titra (GMT) attiecība pirms un pēc vakcinācijas.

6 – 35 mēnešus veci bērni

Klīniskā pētījumā veseliem 6 – 35 mēnešus veciem bērniem (stratificēti robežās no 6 līdz 11, no 12 līdz 23 un no 24 līdz 35 mēnešu vecumam) anti-HA antivielu atbildes reakcija 21 dienu pēc puses no pieaugušo devas (t.i., 0,25 ml) pirmās un otrās ievadīšanas bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/California/7/2009 (H1N1)v-tipu						
	6 – 11 mēneši			12 – 23 mēneši ⁴		24 – 35 mēneši ⁴	
	Pēc 1.devas	Pēc 2.devas	Pēc 1.devas	Pēc 1.devas	Pēc 2.devas	Pēc 1.devas	Pēc 2.devas
	Kopējais iekļauto pacientu skaits [95% TI]		Seronegatīvie pacienti pirms vakcinācijas [95% TI]	Kopējais iekļauto pacientu skaits [95% TI]		Kopējais iekļauto pacientu skaits [95% TI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Serokonversijas līmenis ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Serokonversijas koeficients ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6;480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0;506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7;521,9]

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinīna inhibīcijas (HI) titru $\geq 1:40$;

² serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs $\geq 1:40$, vai arī, kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi;

³ serokonversijas koeficients: vidējā ģeometriskā antivielu titra (GMT) attiecība pirms un pēc vakcinācijas;

⁴ visas pētāmās personas pirms vakcinācijas ir seronegatīvas.

Hemaglutinācijas inhibīcijas (HI) titra $\geq 1:40$ klīniskā nozīme bērniem nav zināma.

Analizējot apakšgrupu, kurā bija 36 indivīdi 6 mēnešu līdz 35 mēnešu vecumā, 80,6% tika konstatēta seruma neitralizējošo antivielu 4-kārtēja palielināšanās 21 dienu pēc pirmās devas (66,7 % - 12 indivīdiem 6-11 mēnešu vecumā, 91,7 % - 12 indivīdiem 12-23 mēnešu vecumā un 83,3 % - 12 indivīdiem 24-35 mēnešu vecumā).

Neklīnisko pētījumu dati:

Spēja ierosināt aizsardzību pret homologiem un heterologiem vakcīnas celmiem tika vērtēta neklīniski, izmantojot balto sesku pārbaudes modeļus.

Katrā eksperimentā tika imunizētas četras balto sesku grupas pa sešiem dzīvniekiem katrā, intramuskulāri ievadot AS03 adjuvantēto vakcīnu, kura satur no H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14) iegūta HA. Devas pa 15, 5, 1,7 vai 0,6 mikrogramiem HA tika pārbaudītas homologā eksperimentā, bet devas pa 15, 7,5, 3,8 un 1,75 mikrogramiem HA tika pārbaudītas heterologā eksperimentā. Kontroles grupās bija iekļauti seski, kas bija imunizēti tikai ar adjuvantu, ar adjuvantu nesaturošu vakcīnu (15 mikrogrami HA) vai ar fosfātu buferētu fizioloģisko šķīdumu. Seski tika vakcinēti 0. un 21. dienā, un 49. dienā intratraheāli tika ievadīta letāla H5N1/A/Vietnam/1194/04 vai heterologa H5N1/A/Indonesia/5/05 deva. No dzīvniekiem, kas saņēma vakcīnu ar adjuvantu, attiecīgi 87% un 96% bija aizsargāti pret letālo homologo vai heterologo ierosinātāja devu. Vakcinētiem dzīvniekiem, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem, samazinājās arī vīrusu kolonizācija augšējos elpceļos, kas liecina par samazinātu vīrusu tālākas nodošanas risku. Kontroles grupā bez adjuvanta, kā arī kontroles grupā, kurā tika izmantots tikai adjuvants, visi dzīvnieki nomira vai tos nācās iemidzināt 3 – 4 dienas pēc letālās devas ievadīšanas, jo tie bija mirstoši.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos ar simulācijas vakcīnu, izmantojot H5N1 vakcīnas celmu, iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, akūtu un atkārtotu devu toksicitāti, lokālu panesību, fertilitāti un toksisku ietekmi uz embriju vai augli, kā arī postnatālu toksicitāti (līdz zīdīšanas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Flakons ar suspensiju:

Polisorbāts 80

Oktoksinols 10

Tiomersāls

Nātrija hlorīds (NaCl)

Nātrija hidroģēnfosfāts (Na_2HPO_4)

Kālija dihidroģēnfosfāts (KH_2PO_4)

Kālija hlorīds (KCl)

Magnija hlorīds (MgCl_2)

Ūdens injekcijām

Flakons ar emulsiju:

Nātrija hlorīds (NaCl)

Nātrija hidroģēnfosfāts (Na_2HPO_4)

Kālija dihidroģēnfosfāts (KH_2PO_4)

Kālija hlorīds (KCl)

Ūdens injekcijām

Informāciju par adjuvantu skatīt apakšpunktā 2.

6.2 Nesaderība

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

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc sajaukšanas vakcīna jāizlieto 24 stundu laikā. Ir pierādīts, ka ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas 25°C temperatūrā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Vienā iepakojumā ir:

- viena paka ar 50 flakoniem (I klases stikls), kuros ir 2,5 ml suspensijas, ar aizbāzni (butila gumija);
- divas pakas ar 25 flakoniem (I klases stikls), kuros ir 2,5 ml emulsijas, ar aizbāzni (butila gumija).

Tilpums, ko iegūst, 1 flakonu suspensijas (2,5 ml) sajaucot ar 1 flakonu emulsijas (2,5 ml), atbilst 10 vakcīnas devām (5 ml).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pandemrix sastāv no diviem iepakojumiem:

Suspensija: daudzdevu flakons, kurā ir antigēns,

Emulsija: daudzdevu flakons, kurā ir adjuvants.

Pirms vakcīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jā sajauc.

Instrukcijas vakcīnas sajaukšanai un ievadīšanai:

1. Pirms abu komponentu sajaukšanas emulsijai (adjuvantam) un suspensijai (antigēnam) jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai; katrs flakons jā sakrata un vizuāli jā pārbauda, vai nav redzami svešķermeņi un/vai neatbilstošas fizikālās īpašības. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
2. Vakcīnu sajauc, ar šļirces palīdzību paņemot no flakona visu adjuvanta saturu un ievadot to flakonā, kurā ir antigēns.
3. Pēc adjuvanta pievienošanas antigēnam iegūtais maisījums kārtīgi jā sakrata. Sajauktā vakcīna ir bālgana emulsija. Ja konstatējamās kādas citas novirzes, vakcīna jāiznīcina.
4. Pēc sajaukšanas iegūtais Pandemrix flakona tilpums ir vismaz 5 ml. Vakcīna jāievada atbilstoši ieteiktajām devām (skatīt apakšpunktu 4.2).
5. Pirms katras lietošanas reizes flakons jā sakrata un vizuāli jā pārbauda, vai nav redzami svešķermeņi un/vai neatbilstošas fizikālās īpašības. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
6. Katra vakcīnas deva pa 0,5 ml (pilna deva) vai 0,25 ml (puse devas) jāievelk injekcijai paredzētajā šļircē un jāievada intramuskulāri.
7. Pēc sajaukšanas izlietojiet vakcīnu 24 stundu laikā. Samaisīto vakcīnu var uzglabāt vai nu ledusskapī (2°C - 8°C), vai istabas temperatūrā līdz 25°C. Ja samaisīto vakcīnu uzglabā ledusskapī, pirms katras ievilkšanas šļircē tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/08/452/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20/05/2008

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu/>.