

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adjupanrix, suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (šķelts, inaktivēts virions, ar adjuvantu)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Inaktivētu, šķeltu gripas vīrusu, kas satur antigēnu*, no

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) tipa celma (NIBRG-14), 3,75 mikrogramus**

* pavairots olās

** hemaglutinīna (HA)

Šī vakcīna atbilst PVO rekomendācijai un ES lēmumam par pandēmiju.

Adjuvants AS03 sastāv no skvalēna (10,69 miligrami), DL- α -tokoferola (11,86 miligrami) un polisorbāta 80 (4,86 miligrami).

Pēc suspensijas un emulsijas flakonu satura sajaukšanas tiek iegūts daudzdevu flakons. Informāciju par devu skaitu flakonā skatīt 6.5. apakšpunktā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Vakcīna satur 5 mikrogramus tiomersāla un 5 miligramus polisorbāta 80 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai.

Suspensija ir bezkrāsains, gaišs, lāsmojošs šķidrums.

Emulsija ir bālgans vai dzeltenīgs homogēns, pienains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gripas profilakse oficiāli izziņotos pandēmijas apstākļos.

Adjupanrix jālieto saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie vecumā no 18 gadiem

Viena 0,5 ml deva izvēlētajā laikā.

Maksimālas efektivitātes nodrošināšanai otra 0,5 ml deva jāievada pēc vismaz trīs nedēļas ilga starplaika, bet ne vēlāk kā divpadsmit mēnešus pēc pirmās devas.

Ņemot vērā ļoti ierobežotos datus, pieaugušajiem >80 gadu vecumā var būt nepieciešama dubulta Adžupanrix deva izvēlētajā datumā un vēlreiz pēc vismaz trīs nedēļu starplaika, lai sasniegtu imūno atbildes reakciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērni vecumā no 6 līdz <36 mēnešiem

Viena 0,125 ml deva (atbilst ceturtdaļai ar vienu injekciju ievadītās pieaugušo devas) izvēlētajā laikā. Maksimālās efektivitātes panākšanai otrā 0,125 ml deva jāievada vismaz trīs nedēļas pēc pirmās devas.

Bērni un pusaudži vecumā no 36 mēnešiem līdz <18 gadiem

Viena 0,25 ml deva (atbilst pusei ar vienu injekciju ievadītās pieaugušo devas) izvēlētajā laikā. Maksimālās efektivitātes panākšanai otrā 0,25 ml deva jāievada vismaz trīs nedēļas pēc pirmās devas.

Bērni <6 mēnešiem

Adžupanrix drošums un efektivitāte bērniem, jaunākiem par 6 mēnešiem, nav pierādīta.

Ievadīšanas veids

Imunizācija jāveic, ievadot vakcīnu intramuskulārā injekcijā.

Ja tiek ievadīta dubultdeva, injekcijas jāveic pretējās ekstremitātēs, vēlams deltveida muskulī vai augšstilba anterolaterālajā daļā (atkarībā no muskuļu masas).

Norādījumus par zāļu sajaukšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

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). Tomēr pandēmijas apstākļos vakcīnu var ievadīt, ja vajadzības gadījumā tiek nodrošināta reanimācijas aprīkojuma tūlītēja pieejamība. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tāpat kā visu injicējamo vakcīnu gadījumā, vienmēr ir jābūt ātri pieejamai atbilstošai medicīniskai aprūpei un uzraudzībai, lai varētu novērst reti sastopamu anafilaktisku reakciju pēc vakcīnas ievadīšanas.

Izsekojamība

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

Paaugstināta jutība

Ievadot vakcīnu cilvēkiem, kam ir zināma paaugstināta jutība (izņemot anafilaktisku reakciju) pret aktīvo vielu, kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, tiomersālu un atliekvielām (olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu, gentamicīna sulfātu un nātrija deoksiholātu), jāievēro piesardzība.

Blakusslimība

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

Trombocitopēnija un asinsreces traucējumi

Adjupanrix nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri. Nav datu par Adjupanrix ievadīšanu subkutāni. Tādēļ veselības aprūpes speciālistiem jāizvērtē ieguvums un iespējamais risks, ievadot vakcīnu cilvēkiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem asinsreces traucējumiem, kas varētu būt kontrindikācija intramuskulārai injekcijai, ja vien iespējamais ieguvums neatsver asiņošanas risku.

Aizsardzība

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 5.1. apakšpunktu).

Ģībonis

Pēc vai pat pirms jebkuras vakcinācijas kā psihogēna reakcija pret injekciju ar adatu iespējama sinkope (ģībšana). Vienlaikus var būt vairākas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas ekstremitāšu kustības atlabšanas laikā. Svarīgi, lai manipulāciju veiktu vietā, kur nav iespējams savainojums sāmaņas zaudēšanas gadījumā.

Narkolepsija

Epidemioloģiskie pētījumi par citu vakcīnu ar adjuvantu AS03 (Pandemrix H1N1, kas arī ražota tajā pašā ražotnē, kur Adjupanrix) vairākās Eiropas valstīs ir liecinājuši, ka vakcinētās personas salīdzinājumā ar nevakcinētiem indivīdiem ir pakļautas paaugstinātam narkolepsijas riskam ar katalēpsiju vai bez tās. Šādos pētījumos ar bērniem/ pusaudžiem (līdz 20 gadu vecumam) konstatēti no 1,4 līdz 8 papildu gadījumiem uz 100 000 vakcinētu personu. Pieejamie epidemioloģiskie dati par pieaugušajiem pēc 20 gadu vecuma liecina par aptuveni 1 papildu gadījumu uz 100 000 vakcinētu personu. Šie dati liecina, ka līdz ar vecuma palielināšanos vakcinācijas laikā papildu riskam ir tendence samazināties. Adjupanrix klīniskajos pētījumos narkolepsija nav novērota, taču klīnisko pētījumu statistiskā jauda nav pietiekama, lai atklātu ļoti retas nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamības biežums ir tik mazs, kāds tas ir narkolepsijas gadījumā (t.i., $\approx 1,1/100\,000$ personādiem).

Pediatriskā populācija

Klīniskie dati par bērniem līdz 6 gadu vecumam, kuri saņēmuši divas pandēmiskās gatavības gripas vakcīnas (H5N1) devas, liecina par biežāku drudža (paduses temperatūra $\geq 38\,^{\circ}\text{C}$) rašanos pēc otrās devas. Tādēļ maziem bērniem (piemēram, līdz aptuveni 6 gadu vecumam) pēc vakcinācijas ieteicama ķermeņa temperatūras kontrole un pasākumi drudža mazināšanai (piemēram, pretdrudža līdzekļi, ja tas klīniski nepieciešams).

Palīgvielas

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā devā, - būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol (39 mg) kālija katrā devā, - būtībā tā ir “kāliju nesaturoša”.

Šī vakcīna satur 5 miligramus polisorbāta 80 katrā devā. Polisorbāts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav datu par Adjupanrix ievadīšanu vienlaikus ar citām vakcīnām. Taču, ja ievadīšana vienlaikus ar citu vakcīnu tiek uzskatīta par nepieciešamu, tā jāinjicē citā ekstremitātē. 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 barošana ar krūti

Grūtniecība

Pašlaik nav pieejami dati par Adjupanrix lietošanu grūtniecības laikā.

AS03 saturošas vakcīnas, kas saturēja HA no H1N1, ir ievadītas sievietēm visos grūtniecības trimestros. Informācija par iznākumu aptuveni 200 000 sievietēm, kuras vakcinētas grūtniecības laikā, pašreiz ir ierobežota. Vairāk nekā 100 grūtniecības gadījumos, ko novēroja prospektīvā klīniskajā pētījumā, netika konstatētas pazīmes, kas varētu liecināt par paaugstinātu nelabvēlīga iznākuma risku.

Pētījumi ar dzīvniekiem, izmantojot Adjupanrix, nelielina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par grūtniecēm, kuras saņēmušas dažādas inaktivētas, sezonālas vakcīnas bez adjuvanta, nelielina par kropļībām vai toksisku ietekmi uz augli vai jaundzimušo.

Var apsvērt Adjupanrix lietošanu grūtniecības laikā, ja to uzskata par nepieciešamu, ņemot vērā oficiālos ieteikumus.

Barošana ar krūti

Adjupanrix drīkst lietot sievietēm zīdīšanas periodā.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos tālāk norādīto blakusparādību biežums tika novērtēts aptuveni 5000 indivīdiem vecumā no 18 gadiem, kuri saņēma H5N1 vakcīnas preparātus, kas saturēja celmu A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ar vismaz 3,75 mikrogramiem HA/AS03.

Divos klīniskajos pētījumos nevēlamo blakusparādību sastopamība tika noteikta aptuveni 824 bērniem vecumā no 3 līdz <18 gadiem, kuriem tika ievadīta puse (t.i., 0,25 ml) pieaugušo devas, kas saturēja celmu A/Indonesija/2005 (H5N1) ar vismaz 1,9 µg HA/AS03.

Trīs klīniskajos pētījumos nevēlamo blakusparādību sastopamība tika noteikta aptuveni 437 bērniem vecumā no 6 līdz <36 mēnešiem, kuriem tika ievadīta vai nu puse pieaugušo devas, t.i., 0,25 ml, (n=400), vai arī ceturtdaļa, t.i., 0,125 ml, pieaugušo devas (n=37).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums

Nevēlamās blakusparādības minētas atbilstoši šādai biežuma klasifikācijai:

Biežums tiek ziņots šādi:

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 ($< 1/10\ 000$)

Tālāk minētas nevēlamās blakusparādības, ko novēroja pandēmijas gatavības vakcīnu klīniskajos pētījumos (vairāk informācijas par pandēmijas gatavības vakcīnām skatīt 5.1. apakšpunktā).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazināšanās secībā.

Pieaugušie

Pēc devas ievadīšanas ir ziņots par turpmāk uzskaitītām nevēlamām blakusparādībām:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Limfadenopātija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Retāk	Reibonis, miegainība, parestēzija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Retāk	Kuņģa un zarnu trakta simptomi (piemēram, slikta dūša, caureja, vemšana, vēdersāpes)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Ekhimoze injekcijas vietā, pastiprināta svīšana
	Retāk	Nieze, izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija, artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Sāpes, apsārtums, pietūkums un sacietējums injekcijas vietā, nogurums, drudzis
	Bieži	Paaugstināta temperatūra injekcijas vietā un nieze injekcijas vietā, gripai līdzīga slimība, drebuļi
	Retāk	Savārgums

Pediatriskā populācija

Pēc devas ievadīšanas ir ziņots par turpmāk uzskaitītām nevēlamām blakusparādībām:

Bērni vecumā no 6 līdz <36 mēnešiem

Dati par šo vecumgrupu ir iegūti, apvienojot trīs pētījumos (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 un Q-PAN-H5N1-023) iegūtos datus par drošumu.

6 līdz <36 mēneši		
Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Pastiprināta uzbudināmība/pārmērīgs uztraukums
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Miegainība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Kuņģa un zarnu trakta simptomi (piemēram, caureja un vemšana)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Izsitumi/makulozi izsitumi
	Retāk	Nātrene
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ¹	Drudzis ($\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$)
	Ļoti bieži	Sāpes injekcijas vietā
	Bieži	Apsārtums injekcijas vietā
	Bieži	Pietūkums injekcijas vietā
	Retāk	Sacietējums injekcijas vietā
	Retāk	Krevels injekcijas vietā
	Retāk	Sejas pietūkums
	Retāk	Asinsizplūdums injekcijas vietā
	Retāk	Ekzēma injekcijas vietā
	Retāk	Mezglu vakcinācijas vietā

¹Visās vecumgrupās drudža biežums pēc 2. devas bija lielāks nekā pēc 1. devas.

Bērni vecumā no 36 mēnešiem līdz <18 gadiem

Dati par šo vecumgrupu ir iegūti, apvienojot divos pētījumos (D-PAN-H5N1-032 un Q-PAN-H5N1-021) iegūtos datus par drošumu.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums		Nevēlamās blakusparādības
	3 līdz < 6 gadi	6 līdz < 18 gadi	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Retāk	Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Retāk	Pastiprināta uzbudināmība/pārmērīgs uztraukums
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Retāk	Miegainība
	Retāk	Ļoti bieži	Galvassāpes
	NZ	Retāk	Hipoestēzija
	NZ	Retāk	Reibonis
	NZ	Retāk	Ģībonis
	NZ	Retāk	Trīce
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži		Kuņģa un zarnu trakta simptomi (piemēram, slikta dūša, caureja, vemšana un vēdersāpes)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk		Izsitumi
	NZ	Bieži	Hiperhidroze
	NZ	Retāk	Ādas čūla
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Ļoti bieži	Mialģija
	NZ	Retāk	Skeleta un muskuļu stīvums
	NZ	Ļoti bieži	Artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži		Sāpes injekcijas vietā
	Bieži ¹		Drudzis ($\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$)
	Bieži		Apsārtums injekcijas vietā
	Bieži		Pietūkums injekcijas vietā
	Retāk	Ļoti bieži	Nogurums

	Retāk	Bieži	Drebuļi
	Retāk	NZ	Asinsizplūdums injekcijas vietā
	Retāk		Nieze injekcijas vietā
	NZ	Retāk	Sāpes padusē

¹Visās vecumgrupās drudža sastopamība pēc 2. devas bija lielāka nekā pēc 1. devas.

NZ = nav ziņots.

Līdzīga reaktivitāte tika novērota klīniskajā pētījumā (D-PAN-H5N1-009) bērniem vecumā no 3 līdz 5 gadiem un no 6 līdz 9 gadiem; šajā pētījumā 102 dalībnieki saņēma divas Adjupanrix 0,25 ml devas; šajā pētījumā drudzis radās bieži un tā sastopamība nepalielinājās pēc primārās vakcinācijas otrās devas. Tika novērotas arī šādas nevēlamās blakusparādības: ekhimoze injekcijas vietā, drebuļi un pastiprināta svīšana. Visas trīs reakcijas radās bieži.

Pēcreģistrācijas novērošana

Nav pieejami dati par Adjupanrix lietošanu, kas iegūti, veicot pēcreģistrācijas novērošanu.

Vakcīnas ar AS03, kuras saturēja 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/California/7/2009 (H1N1)

Pēc reģistrācijas, lietojot vakcīnas ar AS03, kuras saturēja 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/California/7/2009 (H1N1), ir ziņots par šādām blakusparādībām:

Imūnās sistēmas traucējumi

Anafilakse, alerģiskās reakcijas

Nervu sistēmas traucējumi

Febrili krampji

Ādas un zemādas audu bojājumi

Angioneirotiskā tūska, ģeneralizētas ādas reakcijas, nātrene

Trivalentas starppandēmiju vakcīnas

Turklāt, veicot trivalentu starppandēmiju vakcīnu pēcreģistrācijas novērošanu, ir saņemti ziņojumi 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 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: gripas vakcīnas, ATĶ kods J07BB02.

Farmakodinamiskā iedarbība

Šajā apakšpunktā aprakstīta pieredze ar gatavības pandēmijai vakcīnām.

Gatavības pandēmijai 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 gatavības pandēmijai vakcīnu apkopotie dati tiks izmantoti, lai pamatotu vakcinācijas stratēģiju, kādu varētu izmantot pandēmijas vakcīnai: ar gatavības pandēmijai vakcīnu iegūtie klīniskās imūnogenitātes, drošuma un reaktogenitātes dati ir attiecināmi arī uz pandēmijas vakcīnām.

Pieaugušie

Pieaugušie 18-60 gadu vecumā

Klīniskajos pētījumos, kuros tika vērtēta vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, imūnogenitāte indivīdiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, antihemaglutinīna (anti-HA) antivielu atbildes reakcija bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004				
	0, 21 dienas shēma (D-Pan-H5N1-002)		0, 6 mēnešu shēma (D-Pan-H5N1-012)		
	21 diena pēc 1. devas N = 925	21 diena pēc 2. devas N = 924	21 diena pēc 1. devas N = 55	7 dienas pēc 2. devas N = 47	21 die na pēc 2. deva s N = 48
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversijas līmenis ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversijas koeficients ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinācijas 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.

Pēc divu devu ievadīšanas ar 21 dienas vai 6 mēnešu starplaiku četrkārtīgi pieaugušu neitralizējošo antivielu titru serumā novēroja 96,0% indivīdu, un 98 – 100% titrs bija vismaz 1:80.

D-Pan-H5N1-002 pētījuma dalībniekiem novēroja imūnās atbildes reakcijas saglabāšanos. Seroloģiskās aizsardzības līmenis 6, 12, 24 un 36 mēnešus pēc pirmās devas bija šāds:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004			
	6 mēnešus pēc 1. devas N=256	12 mēnešus pēc 1. devas N=559	24 mēnešus pēc 1. devas N=411	36 mēnešus pēc 1. devas N=387
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

Klīniskā pētījumā (Q-Pan-H5N1-001), kurā divas vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūtu no A/Indonesia/05/2005, devas tika ievadītas 0. un 21. dienā 140 indivīdiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, anti-HA antivielu atbildes reakcijas bija šādas:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Indonesia/05/2005		
	21. diena N=140	42. diena N=140	180. diena N=138
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Serokonversijas līmenis ²	45,7%	96,4%	48,6%
Serokonversijas koeficients ³	4,7	95,3	5,2

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinācijas 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.

Četrkārtīgu seruma neitralizējošo antivielu titra palielināšanos novēroja 79,2% indivīdu 21 dienu pēc pirmās devas, 95,8% – 21 dienu pēc otrās devas un 87,5% – sešus mēnešus pēc otrās devas.

Otrajā pētījumā 49 indivīdi vecumā no 18 līdz 60 gadiem saņēma divas devas vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005, 0. un 21. dienā. 42. dienā anti-HA antivielu seroloģiskās aizsardzības līmenis bija 98%, visi indivīdi bija seroloģiski aizsargāti un serokonversijas koeficients bija 88,6. Turklāt visiem indivīdiem neitralizējošo antivielu titri bija vismaz 1:80.

Krustotā imūnreakcija, ko izraisījusi vakcīna ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Anti-HA atbildes reakcijas pret A/Indonesia/5/2005 pēc vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, ievadīšanas bija šādas:

anti-HA antivielas	A/Indonesia/5/2005		
	0, 21 dienas shēma (D-Pan-H5N1-002)	0, 6 mēnešu shēma (D-Pan-H5N1-012)	
	21 dienu pēc 2. devas N = 924	7 dienas pēc 2. devas N=47	21 dienu pēc 2. devas N=48
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversijas līmenis ²	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversijas koeficients ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA $\geq 1:40$

¹ seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinācijas 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.

Četrkārtīga neitralizējošo antivielu titra palielināšanās serumā pret A/Indonesia/5/2005 tika iegūta > 90% indivīdu pēc divu devu ievadīšanas neatkarīgi no shēmas. Pēc divām devām, kas ievadītas ar 6 mēnešu starplaiku, visiem indivīdiem titrs bija vismaz 1:80.

Pētījuma D-Pan-H5N1-002 indivīdiem novēroja anti-HA antivielu saglabāšanos pret A/Indonesia/5/2005. Seroloģiskās aizsardzības līmenis bija 2,2%, 4,7%, 2,4% un 7,8% attiecīgi pēc 6, 12, 24 un 36 mēnešiem.

Citā pētījumā (D-Pan-H5N1-007) 50 indivīdiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem anti-HA antivielu seroloģiskās aizsardzības raksturlielumi 21 dienu pēc otrās vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, devas ievadīšanas bija 20% pret A/Indonesia/5/2005, 35% pret A/Anhui/01/2005 un 60% pret A/Turkey/Turkey/1/2005.

Krustotā imūnreakcija, ko izraisījusi vakcīna ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Pēc divu devu vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005, ievadīšanas 0. un 21. dienā 140 indivīdiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem anti-HA antivielu atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004 bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004	
	21. diena N=140	42. diena N=140
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	15%	59,3%
Serokonversijas līmenis ²	12,1%	56,4%
Serokonversijas koeficients ³	1,7	6,1

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

² serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vis 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.

180. dienā seroloģiskās aizsardzības līmenis bija 13%.

Četrkārtīga neitralizējošo antivielu titra palielināšanās serumā pret A/Vietnam tika iegūta 49% indivīdu 21. dienu pēc pirmās devas ievadīšanas, 67,3% - 21 dienu pēc otrās devas un 44,9% - sešus mēnešus pēc otrās devas.

Alternatīvas lietošanas shēmas

Pētījumā D-H5N1-012 pētīja lielāku starplaiku starp devām, un indivīdu grupa vecumā no 18 līdz 60 gadiem ar 6 mēnešu vai 12 mēnešu starplaiku saņēma divas Adjuvanrix devas. Divdesmit vienu dienu pēc otrās devas seroloģiskās aizsardzības līmenis un reakcijas līmenis pret A/Vietnam/1194/2004 saturošu vakcīnu indivīdiem, kuriem vakcīnu ievadīja ar 6 mēnešu starplaiku, bija attiecīgi 89,6% un 95,7%. Divdesmit vienu dienu pēc otrās devas seroloģiskās aizsardzības līmenis un reakcijas līmenis pret vakcīnu indivīdiem, kuriem vakcīnu ievadīja ar 12 mēnešu starplaiku, bija attiecīgi 92,0% un 100%.

Šajā pētījumā novēroja arī krustotās imūnreakcijas pret A/Indonesia/5/2005. Divdesmit vienu dienu pēc otrās devas seroloģiskās aizsardzības līmenis un reakcijas līmenis pret vakcīnu indivīdiem, kuriem vakcīnu ievadīja ar 6 mēnešu starplaiku, bija attiecīgi 83,3% un 100%. Divdesmit vienu dienu pēc otrās devas seroloģiskās aizsardzības līmenis un reakcijas līmenis pret vakcīnu indivīdiem, kuriem vakcīnu ievadīja ar 12 mēnešu starplaiku, bija attiecīgi 84,0% un 100%.

Viena vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005, deva, kas ievadīta pēc vienas vai divām vakcīnas devām ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004

Klīniskā pētījumā (D-Pan-H5N1-012) indivīdi vecumā no 18 līdz 60 gadiem saņēma vakcīnas devu ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta vai nu no A/Vietnam/1194/2004, vai Indonesia/5/2005, sešus mēnešus pēc tam, kad bija saņēmuši vienu vai divas primārās imunizācijas devas vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, attiecīgi 0. dienā vai 0. un 21. dienā. Anti-HA atbildes reakcijas bija šādas:

anti-HA antivielas	Pret A/Vietnam 21 dienu pēc revakcinācijas ar A/Vietnam N=46		Pret A/Indonesia 21 dienu pēc revakcinācijas ar A/Indonesia N=49	
	Pēc vienas primārās devas	Pēc divām primārajām devām	Pēc vienas primārās devas	Pēc divām primārajām devām
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Revakcinācijas serokonversijas līmenis ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Revakcinācijas koeficients ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

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

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

Neatkarīgi no tā, vai 6 mēnešus iepriekš bija ievadīta viena vai divas primārās vakcīnas devas, seroloģiskās aizsardzības līmenis pret A/Indonesia bija $>80\%$ pēc vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, devas ievadīšanas, un seroloģiskās aizsardzības līmenis pret A/Vietnam bija $>90\%$ pēc vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005, devas ievadīšanas. Visi indivīdi sasniedza neitralizējošo antivielu titru vismaz 1:80 pret katru no diviem celmiem neatkarīgi no HA tipa vakcīnā un iepriekšējā devu skaita.

Citā klīniskā pētījumā (D-Pan-H5N1-015) 39 indivīdi vecumā no 18 līdz 60 gadiem saņēma vakcīnas devu ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Indonesia/5/2005, četrpadsmit mēnešu pēc tam, kad bija saņēmuši divas devas vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, ievadītas 0. un 21. dienā. Seroloģiskās aizsardzības līmenis pret A/Indonesia 21 dienu pēc revakcinācijas bija 92% un 180. dienā – 69,2%.

Citā klīniskā pētījumā (D-Pan-H5N1-038) 387 indivīdi 18 – 60 gadu vecumā saņēma vienu devu AS03-vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 mikrogramus HA, iegūta no A/Indonesia/5/2005, 36 mēnešus pēc tam, kad tie bija saņēmuši divas devas A/Vietnam/1194/2004. Seroloģiskās aizsardzības līmenis, revakcinācijas serokonversijas līmenis un revakcinācijas koeficients pret A/Indonesia/5/2005 21 dienu pēc revakcinācijas bija attiecīgi 100%, 99,7% un 123,8.

Gados vecāki cilvēki (> 60 gadi)

Vēl vienā klīniskā pētījumā (D-Pan-H5N1-010) 297 dalībnieki vecumā no 60 gadiem (stratificēti šādās vecumgrupās: no 61 līdz 70 gadiem, no 71 līdz 80 gadiem un no 80 gadu vecuma) 0. un 21. dienā saņēma vai nu vienu, vai arī divkārtīgu vakcīnas devu, kurā adjuvants bija AS03 un kas saturēja 3,75 mikrogramus no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) iegūta HA. 42. dienā anti-HA antivielu atbildes reakcija bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnreakcija pret A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	No 61 līdz 70 gadiem		No 71 līdz 80 gadiem		No 80 gadu vecuma	
	Viena deva N=91	Divkārsā deva N=92	Viena deva N=48	Divkārsā deva N=43	Viena deva N=13	Divkārsā deva N=10
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	84,6 %	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Serokonversijas līmenis ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Serokonversijas koeficients ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

seroloģiskās aizsardzības līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem hemaglutinācijas inhibīcijas (HI) titrs bija $\geq 1:40$.

²serokonversijas līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kas atbilda vienam no turpmāk minētajiem kritērijiem: vai nu seronegativitāte pirms vakcinācijas un protektīvo antivielu titrs pēc vakcinācijas $\geq 1:40$, vai arī seropozitivitāte pirms vakcinācijas un titra pieaugums 4 reizes.

³serokonversijas koeficients - attiecība starp ģeometrisko vidējo titru (GMT) pēc vakcinācijas un GMT pirms vakcinācijas.

Lai gan 42. dienā pēc primārās vakcinācijas ar divām vienkārtīgām vakcīnas devām, kurā adjuvants bija AS03 un kas saturēja 3,75 mikrogramus no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) iegūta HA, tika panākta atbilstoša imūnreakcija, stiprāka atbildreakcija tika novērota pēc primārās vakcinācijas ar divām divkārsām vakcīnas devām.

Ļoti ierobežoti dati par seronegatīviem dalībniekiem vecumā no 80 gadiem (N=5) liecināja, ka pēc primārās vakcinācijas ar divām vienkārtīgām vakcīnas devām, kurās adjuvants bija AS03 un kas saturēja 3,75 mikrogramus no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) iegūta HA, seroloģiskā aizsardzība netika panākta nevienam dalībniekam. Savukārt pēc primārās vakcinācijas ar divām divkārsām vakcīnas devām seroloģiskās aizsardzības līmenis 42. dienā bija 75 %.

D-Pan-H5N1-010 dalībnieki tika novēroti, lai reģistrētu imūnreakcijas noturību. seroloģiskās aizsardzības līmenis 6, 12 un 24 mēnešus pēc vakcinācijas bija šāds:

Anti-HA antivielas	Imūnreakcija pret A/Vietnam/1194/2004					
	6 mēnešus pēc vakcinācijas		12 mēnešus pēc vakcinācijas		24 mēnešus pēc vakcinācijas	
	Viena deva (N=140)	Divkārsā deva (N=131)	Viena deva (N=86)	Divkārsā deva (N=81)	Viena deva (N=86)	Divkārsā deva (N=81)
Seroloģiskās aizsardzības līmenis ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

¹seroloģiskās aizsardzības līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem hemaglutinācijas inhibīcijas (HI) titrs bija $\geq 1:40$.

Vismaz četrcārtīgs neitralizējošo antivielu titra pieaugums serumā laikā no 0. līdz 42. dienai attiecīgajās devu grupās tika novērots 44,8 % un 56,1 % dalībnieku, savukārt par 1:80 lielāka titra vērtība 42. dienā bija attiecīgi 96,6 % un 100 % dalībnieku.

Divpadsmit un divdesmit četrus mēnešus pēc vakcinācijas neitralizējošo antivielu titrs bija šāds:

Neitralizējošās antivielas serumā	Imūnreakcija pret A/Vietnam/1194/2004			
	12 mēnešus pēc vakcinācijas		24 mēnešus pēc vakcinācijas	
	Viena deva N=51	Divkāŗša deva N=54	Viena deva N=49	Divkāŗša deva N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonversijas līmenis ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
Titrs $\geq 1:80$ ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹Ģeometriskais vidējais titrs.

²Vismaz četrkāŗtīgs neitralizējošo antivielu titra pieaugums serumā.

³% dalībnieku, kuriem neitralizējošo antivielu titrs serumā sasniedza vismaz 1:80.

Starp 297 dalībniekiem vecumā no 60 gadiem pēc divām vakcīnas devām, kurās adjuvants bija AS03 un kas saturēja 3,75 mikrogramus no A/Vietnam/1194/2004 iegūta HA, pret A/Indonesia/5/2005 vērsto anti-HA antivielu seroloģiskās aizsardzības un serokonversijas līmenis 42. dienā bija 23 % un serokonversijas koeficients bija 2,7. Pārbaudīto 87 dalībnieku grupā neitralizējošo antivielu titra vērtība $\geq 1:40$ un $\geq 1:80$ bija attiecīgi 87 % un 67 % dalībnieku.

Pētījuma D-Pan-H5N1-010 dalībniekiem, kuriem bija ievadīta viena deva, tika novērota pret A/Indonesia/5/2005 vērsto anti-HA antivielu noturība. Seroloģiskās aizsardzības līmenis pēc 12 un 24 mēnešiem bija attiecīgi 16,3 % un 4,7 %. Pret A/Indonesia/5/2005 vērsto neitralizējošo antivielu serokonversijas līmenis pēc 12 un 24 mēnešiem bija attiecīgi 15,7 % un 12,2 %. To dalībnieku procentuālais skaits, kuriem sasniegtā neitralizējošo antivielu titra vērtība bija $>1:80$, pēc 12 un 24 mēnešiem bija attiecīgi 54,9 % un 44,9 %.

Pediatriskā populācija (bērni no 6 mēnešu līdz 18 gadu vecumam)

Bērni no 6 līdz < 36 mēnešu vecumam

Klīniskā pētījuma (Q-Pan-H5N1-023) 0. dienā un 21. dienā 37 bērniem vecumā no 6 līdz < 36 mēnešiem tika ievadītas divas vakcīnas 0,125 ml devas, kas saturēja A/Indonesia/2005 H5N1 celmu.

Anti-HA imūnreakcijas serokonversijas līmenis 42. dienā (21 dienu pēc otrās devas) pret homologisko celmu (A/Indonesia/05/2005) šajā vecumgrupā bija šāds:

Anti-HA antivielas	Imūnreakcija pret A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 dienu pēc 2. devas (42. dienā) N ¹ =33
Serokonversijas līmenis ²	100 %
Serokonversijas koeficients ³	168,2

¹Protokolam atbilstošā (*according-to-protocol*; ATP) imunogenitātes kohorta.

²Serokonversijas līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kuri atbilda vienam no turpmāk minētajiem kritērijiem: vai nu seronegativitāte pirms vakcinācijas un protektīvā titra vērtība pēc vakcinācijas $\geq 1:40$, vai arī seropozitivitāte pirms vakcinācijas un titra pieaugums 4 reizes.

³Serokonversijas koeficients - pēcvakcinācijas apgrieztais HI titra vērtības attiecība pret pirmsvakcinācijas (0. dienas) apgriezto HI titra vērtību.

Starp bērniem vecumā no 6 līdz <36 mēnešiem, kuri saņēma vienu 0,125 ml devu (Q-Pan-H5N1-023), vakcīnas atbildreakcijas īpatsvars pret A/Indonesia/05/2005 bija 100 % (N=32), vakcīnas atbildreakcijas īpatsvars pret heteroloģisko celmu A/Vietnam/1194/2004 bija 96,9 % (N=32) un vakcīnas atbildreakcijas īpatsvars pret heteroloģisko celmu A/duck/Bangladesh/19097/2013 bija 96,9 % (N=32).

Lai noteiktu anti-HA imūnreakcijas noturību pret homologisko celmu A/Indonesia/05/2005 un heteroloģiskajiem celmiem A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 un A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014, pētījuma Q-Pan-H5N1-023 dalībnieki tika novēroti

12 mēnešus. Serokonversijas līmenis 12 mēnešus pēc otrās devas bērniem vecumā no 6 līdz <36 mēnešiem bija šāds:

Anti-HA antivielas	0,125 ml			
	Imūnreakcija pret A/Indonesia/ 05/2005	Imūnreakcija pret A/duck/ Bangladesh/19097/ 2013	Imūnreakcija pret A/Vietnam/ 1194/2004	Imūnreakcija pret A/gyrfalcon /Washington/ 41088- 6/2014
	12 mēnešus pēc 2. devas N ¹ =33	12 mēnešus pēc 2. devas N ¹ =29	12 mēnešus pēc 2. devas N ¹ =29	12 mēnešus pēc 2. devas N ¹ =29
Sero- konversijas līmenis ²	78,8 %	20,7 %	27,6 %	0 %

¹ Protokolam atbilstošā (ATP) imunogenitātes kohorta 385. dienā (noturība).

² Serokonversijas līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kuri atbilda vienam no turpmāk minētajiem kritērijiem: vai nu seronegativitāte pirms vakcinācijas un protektīvā titra vērtība pēc vakcinācijas $\geq 1:40$, vai arī seropozitivitāte pirms vakcinācijas un titra pieaugums 4 reizes.

Pētījumā Q-PAN-H5N1-023 12 mēnešus pēc primārās vakcinācijas ar divām 0,125 ml vakcīnas devām, kas saturēja A/Indonesia/2005 (H5N1) celmu, tika ievadīta viena tās pašas Q-H5N1 vakcīnas balstdeva. Anti-HA imūnreakcija pret A/Indonesia/05/2005 tika noteikta 7 dienas pēc balstdevas ievadīšanas. Serokonversijas līmenis bija šāds:

Anti-HA antiviela	0,125 ml			
	Imūnreakcija pret A/Indonesia/ 05/2005	Imūnreakcija pret A/duck/ Bangladesh/19097/2 013	Imūnreakcija pret A/Vietnam/ 1194/2004	Imūnreakcija pret A/gyrfalcon/ Washington/ 41088- 6/2014
	7 dienas pēc balstdevas N ¹ =33	7 dienas pēc balstdevas N ¹ =29	7 dienas pēc balstdevas N ¹ =29	7 dienas pēc balstdevas N ¹ =29
Sero- konversijas līmenis ²	100 %	100 %	100 %	51,7 %

¹ Protokolam atbilstošā (ATP) imunogenitātes kohorta 392. dienā, pēc balstdevas.

² Serokonversijas līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kuri atbilda vienam no turpmāk minētajiem kritērijiem: vai nu seronegativitāte pirms vakcinācijas un protektīvā titra vērtība pēc vakcinācijas $\geq 1:40$, vai arī seropozitivitāte pirms vakcinācijas un titra pieaugums 4 reizes.

Bērni no 36 mēnešu līdz < 18 gadu vecumam

Klīniskā pētījuma (Q-Pan-H5N1-032) 0. dienā un 21. dienā 312 bērniem vecumā no 3 līdz <18 gadiem tika ievadītas divas vakcīnas 0,25 ml devas, kas saturēja celmu A/Indonesia/2005 H5N. Turpmāk aprakstīti rezultāti grupā, kuras dalībnieki saņēma divas (D0, D21) H5N1 Indonesia devas, vienu H5N1 Turkey (D182) balstdevu (1,9 mikrogrami HA + AS03_B) un vienu (D364) Havrix devu. Divdesmit vienu dienu pēc otrās devas (42. diena) imūnreakcija, nosakot serokonversijas līmeni pret homologisko celmu, bija šāda:

Anti-HA antivielas	Imūnreakcija pret A/Indonesia/05/2005		Imūnreakcija pret A/Turkey/01/2005	
	21 dienu pēc 2. devas N ¹ =155		21 dienu pēc 2. devas N ¹ =155	
	No 3 līdz < 10 gadiem N ² =79	No 10 līdz < 18 gadiem N ² =76	No 3 līdz < 10 gadiem N ² =79	No 10 līdz < 18 gadiem N ² =76
Serokonversijas līmenis ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Serokonversijas koeficients ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹Imunogenitātes kohorta bija ATP kohorta 42. dienā.

²Attiecīgajā vecumgrupā imunogenitātes kohorta bija ATP kohorta 42. dienā.

³Serokonversijas līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kuri atbilda vienam no turpmāk minētajiem kritērijiem: vai nu seronegativitāte pirms vakcinācijas un protektīvā titra vērtība pēc vakcinācijas 1:40, vai arī seropozitivitāte pirms vakcinācijas un titra pieaugums 4 reizes.

⁴Serokonversijas koeficients - pēcvakcinācijas HI titra apgrieztās vērtības attiecība pret pirmsvakcinācijas (0. dienas) HI titra apgrieztā vērtību.

Lai noteiktu imūnreakcijas noturību pret homologisko celmu A/Indonesia/05/2005 un heteroloģisko celmu A/Turkey/01/2005, pētījuma D-Pan-H5N1-032 dalībnieki tika novēroti 6 mēnešus. Serokonversijas līmenis 182. dienā bērniem vecumā no 3 līdz <18 gadiem bija šāds:

Anti-HA antivielas	Imūnreakcija pret A/Indonesia/05/2005		Imūnreakcija pret A/Turkey/01/2005	
	0., 21. dienas shēma		0., 21. dienas shēma	
	182. diena N ¹ =155		182. diena N ¹ =155	
	No 3 līdz < 10 gadiem N ² =79	No 10 līdz < 18 gadiem N ² =76	No 3 līdz < 10 gadiem N ² =79	No 10 līdz < 18 gadiem N ² =76
Serokonversijas līmenis ³	83,5 %	73,7 %	55,7 %	40,8 %
Serokonversijas koeficients ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹Imunogenitātes kohorta bija ATP kohorta 42. dienā.

²Attiecīgajā vecumgrupā imunogenitātes kohorta bija ATP kohorta 42. dienā.

³Serokonversijas līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kuri atbilda vienam no turpmāk minētajiem kritērijiem: vai nu seronegativitāte pirms vakcinācijas un protektīvā titra vērtība pēc vakcinācijas $\geq$ 1:40, vai arī seropozitivitāte pirms vakcinācijas un titra pieaugums 4 reizes.

⁴Serokonversijas koeficients - pēcvakcinācijas HI titra apgrieztās vērtības attiecība pret pirmsvakcinācijas (0. dienas) HI titra apgrieztā vērtību.

Sešus mēnešus pēc primārās vakcinācijas ar divām 0,25 ml devām, kas saturēja A/Indonesia/2005 (H5N1) celmu, bērniem vecumā no 3 līdz <18 gadiem (D-PAN-H5N1-032) tika ievadīta viena D-H5N1 balstdeva, kas saturēja A/Turkey/2005/HA. Antivielu imunogenitāte pret A/Indonesia/05/2005 pēc balstvakcinācijas tika noteikta 10 dienas (192. diena) pēc balstdevas, bet antivielu noturība - 6 mēnešus (364. diena) pēc balstdevas. Serokonversijas līmenis un serokonversijas koeficients šajos laika punktos norādīts tabulā:

Anti-HA antivielas	Imūnreakcija pret A/Indonesia/05/2005 ¹	
	192. diena N ¹ =127	
	No 3 līdz < 10 gadiem N ² =68	No 10 līdz < 18 gadiem N ² =59
Serokonversijas līmenis ⁵	100 %	100 %
Serokonversijas koeficients ⁶	142,6	94,4
	364. diena N ³ =151	
	No 3 līdz < 10 gadiem N ⁴ =79	No 10 līdz < 18 gadiem N ⁴ =72
Serokonversijas līmenis ⁵	100 %	100 %
Serokonversijas koeficients ⁶	42,4	30,4

¹Imunogenitāte tika noteikta ATP kohortā 6. mēnesī.

²Attiecīgajā vecumgrupā imunogenitāte tika noteikta ATP kohortā 6. mēnesī.

³Imunogenitāte tika noteikta ATP kohortā 12. mēnesī.

⁴Attiecīgajā vecumgrupā imunogenitāte tika noteikta ATP kohortā 12. mēnesī.

⁵Serokonversijas līmenis - to dalībnieku proporcionālais skaits, kuri atbilda vienam no turpmāk minētajiem kritērijiem: vai nu seronegativitāte pirms vakcinācijas un pēcvakcinācijas protektīvā titra vērtība $\geq 1:40$, vai arī seropozitivitāte pirms vakcinācijas un titra pieaugums 4 reizes.

⁶Serokonversijas koeficients - pēcvakcinācijas HI titra apgrieztās vērtības attiecība pret pirmsvakcinācijas (0. dienas) HI titra apgrieztu vērtību.

Līdzīgi imunogenitātes rezultāti pēc primārās vakcinācijas tika novēroti klīniskā pētījumā (D-PAN-H5N1-009), kurā piedalījās 102 bērni vecumā no 3 līdz 5 gadiem un no 6 līdz 9 gadiem, kuri saņēma divas 0,25 ml Adjuvanrix devas ar A/Vietnam/1194/2004. Šajā pētījumā tika noteikta arī noturība pret homologisko celmu A/Vietnam/1194/2004 laikā līdz 14 mēnešiem pēc otrās devas. Serokonversijas līmenis 24. mēnesī 3-5 gadu vecumgrupā bija 38,3 %, bet 6-9 gadu vecumgrupā - 22,9 %. Tika novērota arī krusteniski reaktīva antivielu atbildreakcija pret heteroloģisko celmu A/Indonesia/05/2005, un, neraugoties uz šīs reakcijas mazināšanos, tā saglabājās līdz 24 mēnešiem pēc otrās devas.

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, kas 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 heteroloģā 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.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka zinātnisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu un atkārtotu devu toksicitāti, lokālu panesību, fertilitāti un toksisku ietekmi uz embriju vai augli, kā arī postnatālu toksicitāti (līdz laktācijas 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 hidroģēnfosfāta dodekahidrāts ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)

Kālija dihidroģēnfosfāts (KH_2PO_4)

Kālija hlorīds (KCl)

Magnija hlorīda heksahidrāts ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)

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 2. punktā.

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

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

Uzglabāšanas nosacījumus pēc vakcīnas sajaukšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–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

Adjupanrix sastāv no diviem iepakojumiem:
suspensija: daudzdevu flakons, kurā ir antigēns,
emulsija: daudzdevu flakons, kurā ir adjuvants.

Pirms vakcīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jāsajauc.

Instrukcijas vakcīnas sajaukšanai un ievadīšanai:

1. Pirms abu komponentu sajaukšanas emulsijai (adjuvantam) un suspensijai (antigēnam) jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes); katrs flakons jāsakrata un vizuāli jāpārbauda, vai nav redzami svešķermeņi un/vai neatbilstošas fizikālās īpašības. Ja konstatējamas kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīnas komponentus nedrīkst sajaukt.
2. Vakcīnu sajauc, ar 5 ml šļirces palīdzību paņemot visu saturu no flakona, kurā ir adjuvants, un ievadot to flakonā, kurā ir antigēns. Ieteicams šļircei lietot 23-G adatu. Taču, ja šāda izmēra adata nav pieejama, var lietot 21-G adatu. Adjuvantu saturošais flakons jātur apgriezts otrādi, lai būtu vieglāk paņemt visu saturu.
3. Pēc adjuvanta pievienošanas antigēnam iegūtais maisījums kārtīgi jāsakrata. Sajauktā vakcīna ir bālgana vai dzeltenīga homogēna, pienaina, šķidra emulsija. Ja konstatējamas kādas citas novirzes, vakcīnu nedrīkst ievadīt.
4. Pēc sajaukšanas iegūtais Adjupanrix flakona tilpums ir vismaz 5 ml. Vakcīna jālieto atbilstoši ieteikumiem par devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).
5. Pirms katras lietošanas reizes flakons jāsakrata un vizuāli jāpārbauda, vai tas nesatur svešas daļiņas un/vai tam nav fizikālu pārmaiņu. Ja konstatējamas kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīnu nedrīkst ievadīt.
6. Katru vakcīnas 0,5 ml vai 0,25 ml, vai 0,125 ml devu paņem ar injekcijai paredzēto šļirci ar atbilstoši graduētu tilpumu un ievada intramuskulāri. Ieteicams šļircei lietot adatu, kas nav lielāka par 23-G izmēru.
7. Pēc sajaukšanas vakcīna jāievada 24 stundās. Samaisīto vakcīnu var glabāt vai nu ledusskapī (2 °C – 8 °C), vai istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C. Ja samaisīto vakcīnu uzglabā ledusskapī, pirms katras ievilkšanas šļircē tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

GlaxoSmithKline Biologicals SA
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/578/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 19. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 31. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
01069 Dresden
Vācija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

GlaxoSmithKline Biologicals SA
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

Adjupanrix drīkst izplatīt tikai tad, ja ir oficiāls PVO/ES paziņojums par gripas pandēmiju, un ar nosacījumu, ka Adjupanrix reģistrācijas apliecības īpašnieks pienācīgi rēķinās ar oficiāli paziņotajiem pandēmijas celmiem.

• **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 atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PSUR) iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē 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.

Laika periodā, kad nav pandēmijas, tiks saglabāts parastais PSUR iesniegšanas periodiskums un formāts, specifiski pārskatot AESI un iespējamās ar adjuvantu saistītās blakusparādības. Tajā jāiekļauj pašreizējo pētījumu dati vai, ja piemērojama, gatavības pandēmijai vakcīnu celmu pašreizējā lietošana, kā arī jebkuri drošuma dati, kas ir būtiski attiecībā uz adjuvanta sistēmu.

Lai efektīvi uzraudzītu Adjupanrix drošuma profilu oficiāli deklarētās H5N1 gripas pandēmijas laikā, atbilstoši CHMP rekomendācijām par pandēmiskās gripas vakcīnu PhV plāniem (EMA/359381/2009) GSK Biologicals sagatavos vienkāršotus ikmēneša PSUR, kā arī kopsavilkumu par vakcīnas izplatīšanu. Drošuma ziņojumu sagatavošana un iesniegšana ir aprakstīta turpmāk.

Vienkāršotā PSUR mērķi

Vienkāršotā PSUR mērķi atbilstoši CHMP norādījumiem ir šādi:

- brīdināt uzraudzības iestādes par nevēlamām blakusparādībām, par kurām iepriekš definētajā laika periodā ir saņemti ziņojumi un kurām varētu būt lielākā ietekme uz riska un ieguvuma līdzsvaru pandēmijas laikā;
- atzīmēt jebkādas pagaidu drošuma apdraudējumus un noteikt to turpmākās novērtēšanas prioritāti atbilstošā termiņā.

Iesniegšanas biežums

- Laika uzskaitē sāksies pirmajā pirmdienā pēc vakcīnas pirmās sērijas piegādāšanas.
- Pirmais datu apkopošanas termiņš (DLP) ir pēc 28 dienām.
- Saskaņā ar vienošanos ar Eiropas Zāļu aģentūru (EMA), kas noslēgta H1N1 gripas pandēmijas laikā, ziņojums ir jāiesniedz ne vēlāk kā 43. dienā (15 dienas pēc datu apkopošanas termiņa), jo 14. diena pēc datu apkopošanas termiņa vienmēr būs svētdiena.
- Pandēmijas pirmo 6 mēnešu laikā ziņojumi tiks iesniegti reizi mēnesī.
- GSK Biologicals un ziņotājs (ziņotāja vietnieks) pārskatīs šo periodiskumu ar 6 mēnešu intervāliem.

Vienkāršotā PSUR formāts

Ziņojumā turpmāk norādītajā secībā būs ietvertas turpmāk nosauktās tabulas ar apkopotiem datiem formātā, kas atbilst CHMP rekomendācijās (EMA/359381/2009) norādītajam:

1. Pārskats par visiem spontānajiem ziņojumiem konkrētā valstī, iedalot pēc ziņojuma tipa (medicīniski apstiprināts vai medicīniski neapstiprināts) un būtiskuma pakāpes, par periodu, ko ietver ziņojums, un kumulatīvi.
2. Pārskats par visām spontānajām blakusparādībām pēc SOC, *High Level Term (HLT)* un *Preferred Term (PT)*, iedalot pēc ziņojuma tipa (medicīniski apstiprināts vai medicīniski neapstiprināts) un ietverot letālo gadījumu skaitu, par periodu, ko ietver ziņojums, un kumulatīvi.
3. Īpaši uzraugāmas blakusparādības, iedalot pēc ziņojuma tipa (medicīniski apstiprināts vai medicīniski neapstiprināts). BP tiks definētas šādi:

- | | |
|-------------------------|---|
| - Neirīts: | PT “Neirīts” |
| - Krampji: | sašaurināts standartizētais MedDRA vaicājums (SMQ) “Krampji” |
| - Anafilakse: | sašaurināts SMQ “Anafilaktiska reakcija” un sašaurināts SMQ “Angioneirotiskā tūska” |
| - Encefalīts: | sašaurināts SMQ “Neinfekciozs encefalīts” |
| - Vaskulīts: | sašaurināts SMQ “Vaskulīts” |
| - Gijēna-Barē sindroms: | sašaurināts SMQ “Gijēna-Barē (<i>Guillain-Barré</i>) sindroms” (PT: “Hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija” un “Demielinizējoša neiropātija” tabulā tiks uzskaitīti kategorijā “Demielinizācija”). |
| - Demielinizācija: | sašaurināts SMQ “Demielinizācija” (tā kā GBS ir iekļauts šajā SMQ, gadījumu skaits abās šajās kategorijās pārklāsies). |
| - Bella paralīze: | PT “Bella paralīze” |
| - Narkolepsija: | PT “Narkolepsija”; SMQ “Krampji”, SMQ “Ģeneralizētas krampju lēkmes pēc imunizācijas”, SMQ “Imūnsistēmas mediāti/autoimūni traucējumi” |
| - Autoimūnais hepatīts: | PT “Autoimūnais hepatīts”, SMQ “Imūnsistēmas mediāti/autoimūni traucējumi” |

- Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija:
PT “Paaugstināts aknu enzīmu līmenis”, SMQ “Ar aknām saistītie izmeklējumi, pazīmes un simptomi”
 - Iespējamās imūnsistēmas mediētas slimības:
GSKMQ pMID
4. Būtiskas neuzskaitītas blakusparādības (SOC, HLT, PT), iedalot pēc ziņojuma tipa (medicīniski apstiprināts vai medicīniski neapstiprināts), par periodu, ko ietver ziņojums, un kumulatīvi.
 5. Visas spontānās blakusparādības pēc vecuma grupām, atbilstoši SOC, HLT un PT, iedalot pēc ziņojuma tipa (medicīniski apstiprināts vai medicīniski neapstiprināts), par periodu, ko ietver ziņojums, un kumulatīvi. Tiks izmantotas šādas vecuma grupas: < 2 gadi, 2-8 gadi, ≥ 9 gadi, neprecizēts vecums.
 6. Visas spontānās nevēlamās blakusparādības (SOC, HLT, PT), kas radušās grūtniecēm, iedalot pēc ziņojuma tipa (medicīniski apstiprināts vai medicīniski neapstiprināts), par periodu, ko ietver ziņojums, un kumulatīvi.

Apkopojot datus, jāievēro šādi principi:

- PSUR 1. tabulā sniegtie dati būs balstīti uz ziņojumu skaitu, savukārt visās pārējās tabulās sniegtie dati – uz blakusparādību skaitu (norādot atbilstoši PT līmenim, sakārtojot pēc SOC un HLT).
- Visās tabulās būs vispārēji, nevis vakcīnai specifiski dati, balstoties uz pieņēmumu, ka nozīmīgā daļā gadījumu vakcīnas nosaukums nebūs norādīts. Vakcīnai specifiskie dati tiks novērtēti signāla novērtēšanas laikā.
- “Kumulatīvs” attiecas uz visām nevēlamajām blakusparādībām kopš vakcīnas lietošanas sākuma.
- Visi medicīniski neapstiprinātie gadījumi būs gadījumi, kas ir ievadīti GSK globālajā klīniskā drošuma datu bāzē (turpmāk “ARGUS”), atbilstoši datu apkopošanas termiņam. Datu bāzē vēl neievadītie gadījumi tiks ziņoti turpmākajos PSUR.
- “Būtisks” attiecas uz būtiskumu atbilstoši regulatoriem kritērijiem, kas ir balstīti uz galaiznākumiem; šī definīcija tiks izmantota visās tabulās.
- CIOMS I veidlapas par letāliem gadījumiem un GBS ziņojumi tiks pievienoti pielikumos.

Ziņojums ietvers arī īsu kopsavilkumu, kurā būs norādīts kopējais jaunu BP gadījumu skaits kopš pēdējā vienkāršotā PSUR, kā arī iezīmēti validētie signāli un iespējamās apdraudējuma jomas, noteikta signālu novērtēšanas prioritāte (vairāku signālu gadījumā), kā arī norādīti signāla pilnīgā novērtēšanas ziņojuma iesniegšanas termiņi.

Grūtniecēm novērotie signāli tiks apkopoti tabulā, kuras datu elementi būs šādi: gestācijas vecums vakcinācijas brīdī, gestācijas vecums nevēlamās blakusparādības rašanās brīdī, nevēlamā blakusparādība un galaiznākums.

Vakcīnas izplatīšanas ziņojums

Lai drošuma ziņojums būtu kontekstā, tajā tiks iekļauts vakcīnas izplatīšanas apkopojums un dati par vakcīnu devu skaitu, kas izplatītas:

- i) ES dalībvalstīs ziņojuma periodā, norādot sērijas numuru,
- ii) ES dalībvalstīs kumulatīvi un
- iii) pārējās pasaules valstīs.

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.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Pandēmijas laikā iesniedzējs apkopos pandēmiskās vakcīnas klīniskā drošuma un efektivitātes datus un iesniegs tos <i>CHMP</i> izvērtēšanai.	Pēc vakcīnas ieviešanas un atkarībā no tā, kad būs pirmā pandēmija.
Pandēmijas laikā iesniedzējs veiks prospektīvus grupu pētījumus, kā norādīts farmakovigilances plānā.	Pēc vakcīnas ieviešanas un atkarībā no tā, kad būs pirmā pandēmija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEPAKOJUMS, KURĀ IR 1 PAKA AR 10 FLAKONIEM, KUROS IR SUSPENSĪJA, UN
1 PAKA AR 10 FLAKONIEM, KUROS IR EMULSIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adjupanrix, suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

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

Inaktivētu, šķeltu gripas vīrusu, kas satur antigēnu no:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) tipa celma (NIBRG-14) 3,75 mikrogramus*

Adjuvants AS03, kura sastāvā ir skvalēns, DL- α -tokoferols un polisobrāts 80.

* hemaglutinīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Polisorbāts 80
Oktoksinols 10
Tiomersāls
Nātrija hlorīds (NaCl)
Nātrija hidroģēnfosfāta dodekahidrāts ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)
Nātrija hidroģēnfosfāts (Na_2HPO_4)
Kālija dihidroģēnfosfāts (KH_2PO_4)
Kālija hlorīds (KCl)
Magnija hlorīda heksahidrāts ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai

10 flakoni: suspensija (antigēns)

10 flakoni: emulsija (adjuvants)

Tilpums, ko iegūst, 1 flakonu suspensijas (2,5 ml) sajaucot ar 1 flakonu emulsijas (2,5 ml), atbilst
10 vakcīnas devām pa 0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai
Pirms lietošanas sakratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Suspensija un emulsija pirms ievadīšanas jāsaļauc.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt oriģinālā 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

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/578/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

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

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
IEPAKOJUMS AR 10 FLAKONIEM, KUROS IR SUSPENSĪJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Suspensija Adjupanrix emulsijas injekcijām pagatavošanai

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Šķelts, inaktivēts gripas vīruss, kas satur antigēnu*, kas ekvivalents
3,75 mikrogramiem hemaglutinīna/devā

*Antigēns: A/VietNam/1194/2004 (H5N1) tipa celms, izmantots (NIBRG-14)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Polisorbāts 80

Oktoksinols 10

Tiomersāls

Nātrijs hlorīds

Nātrijs hidroģēnfosfāta dodekahidrāts

Kālija dihidroģēnfosfāts

Kālija hlorīds

Magnija hlorīda heksahidrāts

Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Antigēns suspensijai injekcijām

10 flakoni: suspensija

2,5 ml flakonā

Pēc sajaukšanas ar adjuvanta emulsiju: **10 devas** pa 0,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas sakratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Suspensija pirms ievadīšanas noteikti jā sajauc ar adjuvanta emulsiju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/578/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
IEPAKOJUMS AR 10 FLAKONIEM, KUROS IR EMULSIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Emulsija Adjupanrix emulsijas injekcijām pagatavošanai

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Nātrijs hlorīds

Nātrijs hidroģēnfosfāts

Kālija dihidroģēnfosfāts

Kālija hlorīds

Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Adjuvanta emulsija injekcijām

10 flakoni: emulsija

2,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas sakratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Emulsija pirms lietošanas noteikti jā sajauc ar antigēna suspensiju

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/578/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS AR SUSPENSIJU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Antigēna suspensija Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) tipa celms, izmantots (NIBRG-14)
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas samaisīt ar adjuvanta emulsiju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Pēc sajaukšanas: jāizlieto 24 stundu laikā un jāuzglabā temperatūrā līdz 25 °C.
Sajaukšanas datums un laiks:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2,5 ml
Pēc samaisīšanas ar adjuvanta emulsiju: 10 devas pa 0,5 ml

6. CITA

Uzglabāšana (2 °C – 8 °C), nesasaldēt, sargāt no gaismas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR EMULSIJU**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Adjuvanta emulsija
Adjupanrix pagatavošanai
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas samaisīt ar antigēna suspensiju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml

6. CITA

Uzglabāšana (2 °C – 8 °C), nesasaldēt, sargāt no gaismas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Adjupanrix, suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (šķelts, inaktivēts virions, ar adjuvantu)
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

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, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Adjupanrix un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Adjupanrix un kādam nolūkam to lieto

Adjupanrix ir gripas profilaksei paredzēta vakcīna oficiāli deklarētas pandēmijas gadījumā.

Pandēmiska gripa ir gripas paveids, kas rodas ar mainīgiem intervāliem – no mazāk nekā 10 gadiem līdz vairākām desmitgadēm. Tā strauji izplatās visā pasaulē. Pandēmiskas gripas pazīmes ir tādas pašas kā „parastai” gripai, vienīgi tās var būt nopietnākas.

Kā Adjupanrix darbojas

Cilvēkam ievadot vakcīnu, organisma dabiskā aizsargsistēma (imūnsistēma) veido pati savu aizsardzību (antivielas) pret slimību. Neviena no vakcīnas sastāvdaļām neizraisa gripu.

Tāpat kā ar visām pārējām vakcīnām, Adjupanrix var pilnībā nepasargāt visus vakcinētos.

2. Kas Jums jāzina pirms Adjupanrix lietošanas

Adjupanrix nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir iepriekš bijušas pēkšņas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas pret kādu (6. punktā minēto) šīs vakcīnas sastāvdaļu vai jebko citu, kas ļoti nelielā daudzumā varētu būt vakcīnā, piemēram: olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu, gentamicīna sulfātu (antibiotika) vai nātrija deoksiholātu.
 - Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles tūska.
 - Tomēr pandēmijas apstākļos Jums joprojām var ievadīt vakcīnu. To drīkst darīt, ja uzreiz ir pieejama medicīniska ārstēšana gadījumā, ja Jums rodas alerģiska reakcija.

Nelietojiet Adjupanrix, ja kaut kas no iepriekš norādītā attiecas uz Jums.

Ja neesat pārliecināts, pirms šīs vakcīnas ievadīšanas aprunājieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Adjupanrix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu

- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija, kas nav uzskatāma par pēkšņu dzīvībai bīstamu alerģisku reakciju, pret kādu (6. punktā minēto) Adjupanrix sastāvdaļu vai pret tiomersālu, pret olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu, gentamicīna sulfātu (antibiotika) vai nātrija deoksiholātu;
- ja Jums ir nopietna infekcija ar augstu temperatūru (virs 38 °C). Ja Jums ir šāda infekcija, vakcinācija parasti tiks atlikta, līdz Jūs jutīsieties labāk. Nelielas infekcijas, piemēram, saaukstēšanās gadījumā, nevajadzētu būt problēmai, taču to, vai Jūs varētu vakcinēties ar Adjupanrix, noteiks ārsts;
- ja Jums ir imūnsistēmas traucējumi, jo tādā gadījumā Jums var būt pavājināta atbildes reakcija pret vakcīnu;
- ja Jums tiek veikta asins analīze noteiktu vīrusu infekciju noteikšanai. Dažās pirmajās nedēļās pēc vakcinācijas ar Adjupanrix šo testu rezultāti var būt nepareizi. Pasakiet ārstam, kurš liek veikt šīs analīzes, ka Jūs nesen esat vakcinēts ar Adjupanrix.
- ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas zilumi.

Pēc vai pat pirms jebkuras injekcijas ar adatu iespējams ģībonis. Tādēļ pasakiet ārstam vai medicīnas māšai, ja Jums vai Jūsu bērnam agrāk ir bijis injekcijas izraisīts ģībonis.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), aprunājieties ar savu ārstu vai medmāsu pirms Adjupanrix saņemšanas. Tas jādara tāpēc, ka vakcinācija varētu būt nevēlama vai tā būtu jāatliek.

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Ja vakcinācija tiek veikta Jūsu bērnam, Jums jāzina, ka pēc otrās devas ievadīšanas blakusparādības, sevišķi ķermeņa temperatūra virs 38°C, var būt izteiktas spēcīgāk. Tādēļ pēc katras devas ieteicama ķermeņa temperatūras uzraudzība un pasākumi temperatūras pazemināšanai (piemēram, paracetamola vai citu temperatūru pazeminošu zāļu lietošana).

Citas zāles un Adjupanrix

Pastāstiet ārstam vai medmāšai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, kā arī par to, vai pēdējā laikā esat saņēmis kādu vakcīnu.

Noteikti izstāstiet ārstam vai medmāšai, ja Jums tiek veikta kāda ārstēšana (piemēram, ar kortikosteroīdiem vai ķīmijterapija pret vēzi), kas ietekmē imūnsistēmu. Adjupanrix tomēr var ievadīt, taču Jūsu atbildes reakcija pret vakcīnu var būt vāja.

Adjupanrix nav paredzēts lietošanai vienlaikus ar dažām citām vakcīnām. Taču, ja tas ir jādara, cita vakcīna jāinjicē otrā rokā. Ja rodas kādas blakusparādības, tās var būt smagākas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai ja plānojat grūtniecību, pirms šīs vakcīnas saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažas no blakusparādībām, kas minētas 4. punktā „Iespējamās blakusparādības”, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Pirms mēģināt veikt šādas darbības, būtu vēlams pavērot, kā Adjupanrix Jūs ietekmē.

Adjupanrix satur tiomersālu

Adjupanrix kā konservantu satur tiomersālu, un Jums var būt alerģiska reakcija. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir kāda alerģija, pasakiet to ārstam.

Adjupanrix satur nātriju un kāliju

Adjupanrix satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) un mazāk par 1 mmol kālija (39 mg) katrā devā. Būtībā tā ir nātriju un kāliju nesaturoša.

Adjupanrix satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 5 miligramus polisorbāta 80 katrā devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir kāda alerģija, pasakiet to ārstam.

3. Kā lietot Adjupanrix

Pieaugušie no 18 gadu vecuma

- No 18 gadu vecuma: Jūs saņemsiet divas Adjupanrix devas. Otro devu vēlams ievadīt ar vismaz trīs nedēļas ilgu starplaiku, bet ne vēlāk kā divpadsmit mēnešus pēc pirmās devas.
- No 80 gadu vecuma: Jūs varat saņemt divas Adjupanrix dubultinjekcijas. Pirmās divas injekcijas tiks ievadītas izvēlētajā datumā, un otras divas injekcijas vēlams ievadīt pēc 3 nedēļām.

Bērni no 6 līdz <36 mēnešu vecumam

Jūsu bērnam tiks ievadītas divas Adjupanrix devas (katra 0,125 ml deva atbilst ceturtdaļai ar vienu injekciju pieaugušam ievadītās devas). Otrās devas vēlamo ievadīšanas laiku ir vismaz trīs nedēļas pēc pirmās devas.

Bērni un pusaudži no 36 mēnešu līdz <18 gadu vecumam

Jūsu bērnam tiks ievadītas divas Adjupanrix devas (katra 0,25 ml deva atbilst pusei ar vienu injekciju pieaugušam ievadītās devas). Otrās devas vēlamo ievadīšanas laiku ir vismaz trīs nedēļas pēc pirmās devas.

Ārsts vai medicīnas māsa injicēs Jums Adjupanrix.

- Viņi injicēs Adjupanrix muskulī.
- Parasti tas tiek darīts augšdelma muskulī.
- Dubultās injekcijas tiks veiktas katra savā rokā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs vakcīnas lietošanu, jautājiet ārstam vai medicīnas mātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, iespējamās tālāk minētās blakusparādības.

Alerģiskas reakcijas

Alerģiskas reakcijas, kas Jums var bīstami pazemināt asinsspiedienu. Ja to neārstē, iespējams šoks. Ārsts zina, ka tā var notikt, un viņam ir nekavējoties pieejama ārstēšana neatliekamai palīdzībai.

Citas blakusparādības:

Blakusparādības, kas radušās pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Galvassāpes
- Noguruma sajūta
- Sāpes, apsārtums, tūska vai cieta mezgliņa veidošanās vietā, kur veikta injekcija
- Drudzis
- Sāpes muskuļos un locītavās

Bieži: var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Siltuma sajūta, nieze vai asinsizplūdums vietā, kur veikta injekcija
- Pastiprināta svīšana, trīce, gripai līdzīgi simptomi
- Palielināti kakla, padušu vai cirkšņa limfmezgli

Retāk: var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem

- Plaukstu vai pēdu tirpšana vai nejutīgums
- Miegainība
- Reiboņa sajūta
- Caureja, vemšana, vēdersāpes, slikta dūša
- Nieze, izsitumi
- Slikta vispārējā pašsajūta
- Bezmiegs

Blakusparādības, kas radušās bērniem no 6 līdz < 36 mēnešu vecumam

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 gadījumā no 10 vakcīnas devām

- Kuņģa un zarnu trakta simptomi (piemēram, caureja un vemšana)
- Samazināta ēstgriba
- Miegainība
- Sāpes injekcijas vietā
- Drudzis
- Pastiprināta uzbudināmība/pārmērīgs uztraukums

Bieži: var rasties līdz 1 gadījumā no 10 vakcīnas devām

- Apsārtums un pietūkums injekcijas vietā

Retāk: var rasties līdz 1 gadījumā no 100 vakcīnas devām

- (Ciets) mezgls, krevele, asinsizplūdums un ekzēma injekcijas vietā
- Sejas pietūkums
- Izsitumi, tai skaitā sarkani plankumi
- Nātrene

Blakusparādības, kas radušās bērniem no 3 līdz < 6 gadu vecumam

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 gadījumā no 10 vakcīnas devām

- Samazināta ēstgriba
- Miegainība
- Sāpes injekcijas vietā
- Pastiprināta uzbudināmība/pārmērīgs uztraukums

Bieži: var rasties līdz 1 gadījumā no 10 vakcīnas devām

- Kuņģa un zarnu trakta simptomi (piemēram, slikta dūša, caureja, vemšana un vēdersāpes)
- Drudzis

- Apsārtums un pietūkums injekcijas vietā

Retāk: var rasties līdz 1 gadījumā no 100 vakcīnas devām

- Galvassāpes
- Izsitumi
- Muskuļu sāpes
- Noguruma sajūta
- Drebuļi
- Asinsizplūdums un nieze injekcijas vietā

Blakusparādības, kas radušās bērniem no 6 līdz < 18 gadu vecumam

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 gadījumā no 10 vakcīnas devām

- Galvassāpes
- Muskuļu sāpes
- Locītavu sāpes
- Sāpes injekcijas vietā
- Noguruma sajūta

Bieži: var rasties līdz 1 gadījumā no 10 vakcīnas devām

- Kuņģa un zarnu trakta simptomi (piemēram, slikta dūša, caureja, vemšana un vēdersāpes)
- Pārmērīga svīšana
- Drudzis
- Apsārtums un pietūkums injekcijas vietā
- Drebuļi

Retāk: var rasties līdz 1 gadījumā no 100 vakcīnas devām

- Samazināta ēstgriba
- Pastiprināta uzbudināmība/pārmērīgs uztraukums
- Miegainība
- Nejutība
- Reibuma sajūta
- Ģībonis
- Drebuļi
- Izsitumi
- Ādas čūla
- Muskuļu un skeleta stīvums
- Nieze injekcijas vietā
- Sāpes padusē

Bērniem no 3 līdz 9 gadu vecumam tika novērotas arī šādas blakusparādības: zilumi, drebuļi un pastiprināta svīšana.

Turpmāk minētās blakusparādības radās, lietojot H1N1 AS03 saturošas vakcīnas. Tās var rasties arī, lietojot Adjupanrix. Ja rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pasakiet to ārstam vai medicīnas māšai:

- Alerģiskas reakcijas, kas izraisa bīstamu asinsspiediena pazemināšanos, kas, ja netiek ārstēta, var izraisīt šoku. Ārsts zina, ka tā var notikt, un viņam ir nekavējoties pieejama ārstēšana neatliekamai palīdzībai.
- Krampji
- Ģeneralizētas ādas reakcijas, arī nātrene

Blakusparādības, kas radušās dažas dienas vai nedēļas pēc parasto, ikgadējo gripas vakcīnu ievadīšanas, norādītas tālāk. Tās var rasties arī Adjupanrix ievadīšanas gadījumā. Ja rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, lūdzu, nekavējoties pasakiet to savam ārstam vai medicīnas mātai.

Ļoti reti: var rasties mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem

- Galvas smadzeņu un nervu bojājumi, piemēram, centrālās nervu sistēmas iekaisums (encefalomielīts), nervu iekaisums (neirīts) vai paralīzes paveids, ko dēvē par Gijēna-Barē sindromu.
- Asinsvadu iekaisums (vaskulīts). Tas var izraisīt ādas izsitumus, locītavu sāpes un nieru darbības traucējumus.

Reti: var rasties mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem

- Stipras durošas vai pulsējošas sāpes pa vienu vai vairāku nervu gaitu.
- Mazs trombocītu daudzums asinīs. Tas var izraisīt asiņošanu vai zilumu veidošanos.

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 Adjupanrix

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Pirms vakcīnas sajaukšanas:

Nelietot suspensiju un emulsiju pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt.

Pēc vakcīnas sajaukšanas:

Pēc sajaukšanas vakcīna jāglabā temperatūrā līdz 25 °C un jāizlieto 24 stundu laikā.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Adjupanrix satur

- **Aktīvā viela:**

Inaktivēts, šķelts gripas vīruss, kas satur antigēnu*, ekvivalentu:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tipa celma, izmantots (NIBRG-14) 3,75 mikrogramus** 0,5 ml devā

* pavairots olās

** hemaglutinīna

Šī vakcīna atbilst PVO rekomendācijai un ES lēmumam par pandēmiju.

- **Adjuvants:**
Vakcīna satur „adjuvantu” AS03. Šis adjuvants satur skvalēnu (10,69 miligramus), DL- α -tokoferolu (11,86 miligramus) un polisorbātu 80 (4,86 miligramus). Adjuvantu lieto, lai uzlabotu organisma atbildes reakciju uz vakcīnu.
- **Citas sastāvdaļas:**
Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 80, oktoksīnols 10, tiomersāls, nātrija hlorīds (NaCl), nātrija hidroģēnfosfāta dodekahidrāts ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), nātrija hidroģēnfosfāts (Na_2HPO_4), kālija dihidroģēnfosfāts (KH_2PO_4), kālija hlorīds (KCl), magnija hlorīda heksahidrāts ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$), ūdens injekcijām.

Adjupanrix ārējais izskats un iepakojums

Suspensija ir bezkrāsains, gaišs, lāsmojošs šķidrums.

Emulsija ir bālgans vai dzeltenīgs homogēns, pienains šķidrums.

Pirms vakcīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jā sajauc. Sajauktā vakcīna ir bālgana vai dzeltenīga homogēna, pienaina, šķidra emulsija.

Vienā Adjupanrix iepakojumā ir:

- viens iepakojums ar 10 flakoniem, kuros ir 2,5 ml suspensijas (antigēns)
- viens iepakojums ar 10 flakoniem, kuros ir 2,5 ml emulsijas (adjuvants)

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šo vakcīnu, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/YYYY}

Šīs zāles ir reģistrētas "izņēmuma kārtā".

Tas nozīmē, ka zinātnisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Adjupanrix sastāv no diviem iepakojumiem:
suspensija: daudzdevu flakons, kurā ir antigēns,
emulsija: daudzdevu flakons, kurā ir adjuvants.

Pirms vakcīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jāsajauc.

Instrukcijas vakcīnas sajaukšanai un ievadīšanai:

1. Pirms abu komponentu sajaukšanas emulsijai (adjuvantam) un suspensijai (antigēnam) jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes); katrs flakons jāsakrata un vizuāli jāpārbauda, vai nav redzami svešķermeņi un/vai neatbilstošas fizikālās īpašības. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīnas komponentus nedrīkst sajaukt.
2. Vakcīnu sajauc, ar 5 ml šļirces palīdzību paņemot visu saturu no flakona, kurā ir adjuvants, un ievadot to flakonā, kurā ir antigēns. Ieteicams šļircei lietot 23-G adatu. Taču, ja šī izmēra adata nav pieejama, var lietot 21-G adatu. Adjuvantu saturošais flakons jātur apgriezts otrādi, lai būtu vieglāk paņemt visu saturu.
3. Pēc adjuvanta pievienošanas antigēnam iegūtais maisījums kārtīgi jāsakrata. Sajauktā vakcīna ir bālgana vai dzeltenīga homogēna, pienaina, šķidra emulsija. Ja konstatējamās kādas novirzes no iepriekš minētā, vakcīnu nedrīkst ievadīt.
4. Pēc sajaukšanas iegūtais Adjupanrix tilpums ir vismaz 5 ml. Vakcīna jālieto atbilstoši ieteikumiem par devām (skatīt 3. punktā „Kā lietot Adjupanrix”).
5. Pirms katras lietošanas reizes flakons jāsakrata un vizuāli jāpārbauda, vai tas nesatur svešas daļiņas un/vai tam nav fizikālu pārmaiņu. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīnu nedrīkst ievadīt.
6. Katru vakcīnas 0,5 ml vai 0,25 ml, vai 0,125 ml devu paņem ar injekcijai paredzēto šļirci ar atbilstoši graduētu tilpumu un ievada intramuskulāri. Ieteicams šļircei lietot adatu, kas nav lielāka par 23-G izmēru.
7. Pēc sajaukšanas vakcīna jāievada 24 stundās. Samaisīto vakcīnu var glabāt vai nu ledusskapī (2 °C – 8 °C), vai istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C. Ja samaisīto vakcīnu uzglabā ledusskapī, pirms katras ievilkšanas šļircē tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes).

Vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.