

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Celvapan suspensija injekcijām

Gripas vakcīna (H1N1)v (vesels virions, iegūts Vero šūnās, inaktivēts)

Influenza vaccine (H1N1)v (whole virion, Vero cell derived, inactivated)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Inaktivēta, vesela viriona gripas vakcīna, kas satur celma* antigēnu:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 mikrogrami**
vienā 0,5 ml devā

* kultivēts Vero šūnās (zīdītāju izcelsmes nepārtrauktā šūnu līnijā)

** izteikts hemaglutinīna mikrogramos

Šis ir daudzdevu flakons. Devu skaitu vienā flakonā skatiet 6.5. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.

Vakcīna ir dzidra līdz opalescējoša, caurspīdīga suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

A(H1N1)v 2009 vīrusa izraisītas gripas profilakses gadījumā. (Skatīt apakšpunktu 4.4.).

Celvapan jālieto atbilstoši Oficiālajām Vadlīnijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteikumos par devām ir ņemta vērā pieejamā informācija par patlaban notiekošiem klīniskajiem pētījumiem un veselām personām, kuras saņēma divas devas Celvapan (H1N1)v vakcīnu.

Ne klīniskiem pētījumiem pieejamā informācija par Celvapan (H1N1)v imunogenitāti un drošumu veselīgiem pieaugušajiem, gados vecākiem cilvēkiem un bērniem ir ierobežota (skatīt 4.1., 4.3. un 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Viena deva 0,5 ml izvēlētajā dienā.

Otrā vakcīnas deva jāievada vismaz pēc trīs nedēļu ilga pārtraukuma.

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 17 gadiem

Viena deva 0,5 ml izvēlētajā dienā.

Otrā vakcīnas deva jāievada vismaz pēc trīs nedēļu ilga pārtraukuma.

Bērni vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem
Viena deva 0,5 ml izvēlētajā dienā.
Otrā vakcīnas deva jāievada vismaz pēc trīs nedēļu ilga pārtraukuma.

Bērniem, kas jaunāki par 6 mēnešiem
Šajā vecuma grupā pašreiz vakcinācija nav ieteicama.

Sīkākai informācijai skatīt apakšpunktā 4.8 un 5.1.

Ieteicams, lai personas, kas saņēmušās pirmo Celvapan devu, vakcinācijas kursu pabeigtu ar Celvapan (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ievadīšanas veids

Imunizācija jāveic, izdarot intramuskulāru injekciju, vēlams, deltveida muskulī, vai atkarībā no muskuļa masas, augšstilba muskulī.

4.3. Kontrindikācijas

Anafilaktiskas (t.i., dzīvībai bīstamas) reakcijas anamnēzē pret vakcīnas sastāvdaļām vai iespējamiem piemaisījumiem (piem., formaldehīdu, benzonāzi, saharozi).

Skatīt 4.4. apakšpunktu "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā".

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vakcīna var aizsargāt tikai pret A/California/07/2009 (H1N1)v līdzīgu celmu izraisītu gripu.

Jāievēro piesardzība, ievadot šo vakcīnu cilvēkiem, kuri ir pakļauti paaugstinātu jutību (cita veida, nevis anafilaktisku reakciju) pret aktīvo vielu (vielām) iebakuru no palīgvielām un piemaisījumiem, piem., formaldehīdu, benzonāzi vai saharozi.

Pēc vakcinācijas ar Celvapan ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas rodas gan pacientiem, kam anamnēzē vairākas reizes bijusi alerģija, gan pacientiem bez diagnosticētas alerģijas.

Tāpat kā ievadot citas injicējamās vakcīnas, vienmēr jānodrošina neatliekama atbilstoša medicīniska ārstēšana un uzraudzība pēc vakcīnas ievadīšanas reti iespējamu anafilaktisku reakciju gadījumā.

Imunizācija jāatliek pacientiem ar smagām febrilām slimībām vai akūtu infekciju.

Celvapan nekadā ziņā nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Ziņots par Celvapan subkutānu ievadīšanu nav. Tādēļ veselības aprūpes sniedzējiem rūpīgi jāizvērtē iespējamais risks un ieguvums, ja tiek vakcinēti indivīdi, kuri slimo ar trombocitopēniju vai kādu citu asinsspēka traucējumu, kas neļauj tiem ievadīt vakcīnu intramuskulāri. Šādi ievadīt vakcīnu drīkst vienīgi tad, ja iespējamais ieguvums ir lielāks nekā asiņošanas risks.

Pacientiem ar endogēnu vai jatrogēnu imūnsupresiju var būt nepietiekama antivielu atbildes reakcija.

Aizsargreakcija visiem vakcinētajiem var neizveidoties (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav pieejamu drošības, imunogenitātes vai efektivitātes datu par Celvapan mijiedarbību ar citām (H1N1)v vakcīnām.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ziņu par Celvapan vienlaicīgu ievadīšanu ar citām vakcīnām nav. Tomēr, ja tiek apsvērta vienlaicīga ievadīšana ar citu vakcīnu, imunizācija jāveic, katru vakcīnu ievadot citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties nevēlamu blakusparādību intensitāte.

Imunoloģiskā reakcija var pavājināties, ja pacients saņem imūnsupresīvu terapiju.

Pēc gripas vakcinācijas var tikt novēroti kļūdaini pozitīvi seroloģisko testu rezultāti, nosakot antivielas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1), C hepatīta vīrusu un īpaši pret HTLV-1, izmantojot ELISA metodi. Šādos gadījumos Western Blot metodes rezultāti ir negatīvi. Šie pārejoši kļūdaini pozitīvie rezultāti varētu rasties vakcīnas izraisītās IgM atbildes dēļ.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Celvapan drošība grūtniecības un zīdīšanas perioda laikā ir novērtēta ierobežotam grūtnieču skaitam.

Dati, kas iegūti vakcinējot grūtnieces ar citām inaktivētām sezonas vakcīnām bez adjuvanta, neliecina par augļa malformācijām vai neonatālu toksicitāti.

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem, izmantojot H5N1 celma vakcīnas (A/Vietnam/1203/2004 un A/Indonesia/05/2005), neuzrāda tiešu un netiesisku ietekmi attiecībā uz mātišu auglību, grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcnatāļu attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ņemot vērā oficiālos ieteikumus un, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu, Celvapan lietošana grūtniecības laikā ir iespējama.

Celvapan drīkst lietot zīdīšanas laikā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažas 4.8. apakšpunktā “Nevēlamās blakusparādības” minētās nevēlamās blakusparādības var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

- Klīniskie pētījumi ar Celvapan (H1N1)v

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Klīniskā pētījumā 7,5 µg Celvapan (H1N1)v deva tika ievadīta no 18 līdz 59 gadus veciem pieaugušajiem (N = 101) un par 60 gadiem vecākiem cilvēkiem (N = 101). Drošības dati pēc pirmās un otrās vakcinācijas uzrāda drošības profilu, kas ir līdzīgs lietojot H5N1 celmu saturošas gripas vakcīnas.

Tālāk dotajā tabulā ir uzskaitītas nevēlamās reakcijas, pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem, kas veikti ar Celvapan (H1N1)v veselu pieaugušo un gados vecāku cilvēku vidū.

Klīnisko pētījumu nevēlamās reakcijas (H1N1)v pētījumos		
Sistēmas orgānu klase (SOC)	MedDRA ieteiktais termins	Biežums ¹
INFEKCIJAS UN INFESTĀCIJAS	Nazofaringīts	Bieži
PSIHISKIE TRAUCĒJUMI	Bezmiegs	Bieži
NERVU SISTĒMAS TRAUCĒJUMI	Galvassāpes Reibonis	Ļoti bieži Bieži
ACU BOJĀJUMI	Acu kairinājums	Bieži
ELPOŠANAS SISTĒMAS TRAUCĒJUMI, KRŪŠU KURVJA UN VIDENES SLIMĪBAS	Rīkles un balsenes sāpes	Bieži
KUŅĢA-ZARNU TRAKTA TRAUCĒJUMI	Sāpes vēderā	Bieži
ĀDAS UN ZEMĀDAS AUDU BOJĀJUMI	Hyperhidroze Izsitumi Nātrene	Bieži Bieži Bieži
SKELETA-MUSKUĻU UN SAISTAUDU SISTĒMAS BOJĀJUMI	Locītavu sāpes Mialģija	Bieži Bieži
VĪSPĀRĒJI TRAUCĒJUMI UN REAKCIJAS IEVADĪŠANAS VIETĀ	Nogurums Drudzis Drebuļi Nespēks Reakcijas ievadīšanas vietā • Sāpes injekcijas vietā • Sacietējums injekcijas vietā • Eriņuma injekcijas vietā • Pietūkums injekcijas vietā • Kustīguma traucējumi injekcijas vietā	Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži

ADR biežuma iedalījuma pamatā ir šāda skala: Ļoti bieži ($\geq 1/10$); Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 17 gadiem

Klīniskajā pētījumā 51 bērnam un pusaudzim vecumā no 3 līdz 17 gadiem un 51 bērnam vecumā no 3 līdz 8 gadiem tika ievadīta 7,5 µg Celvapan (H1N1)v deva. Pēc pirmās un otrās vakcinācijas simptomu novērošanas biežums un raksturs bija līdzīgs tam, kāds tika novērots lietojot Celvapan pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem.

Bērni vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem

Klīniskajā pētījumā 69 zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem tika ievadīta 7,5 µg Celvapan (H1N1)v deva.

¹ norāda lielāko biežumu, kas novērots vai nu veselu pieaugušo, vai arī gados vecāku pētījumā iesaistīto cilvēku vidū.

Tālāk dotajā tabulā ir uzskaitītas nelabvēlīgās reakcijas no bērniem veiktajiem klīniskajiem pētījumiem ar CELVAPAN (H1N1)v.

Klīnisko pētījumu nevēlamās reakcijas (H1N1)v pētījumos				
Sistēmas orgānu klase (SOC)	MedDRA ieteiktais termins	Biežums		
		9 - 17 gadi	3 - 8 gadi	6 – 35 gadi
VIELMAIŅAS UN UZTURES TRAUCĒJUMI	Pazemināta ēstgriba	-	-	Bieži
PSIHISKIE TRAUCĒJUMI	Miega traucējumi	-	-	Ļoti bieži
	Nemiers	-	-	Bieži
NERVU SISTĒMAS TRAUCĒJUMI	Galvassāpes	Bieži	Bieži	Bieži
	Raudāšana	-	-	Bieži
	Miegainība	-	-	Bieži
AUSU UN LABIRINTA BOJĀJUMI	Reibonis	Bieži	-	
ELPOŠANAS SISTĒMAS TRAUCĒJUMI, KRŪŠU KURVJA UN VIDENES SLIMĪBAS	Klepus	-	-	Bieži
KUŅĢA-ZARNU TRAKTA TRAUCĒJUMI	Sāpes vēderā	Bieži	-	Bieži
	Nelabums	Bieži	-	Bieži
	Vemšana	Bieži	Bieži	Bieži
	Caureja	-	Bieži	Bieži
ĀDAS UN ZEMĀDAS AUDU BOJĀJUMI	Hiperhidroze	-	-	Bieži
	Izsitumi	-	-	Bieži
SKELETA-MUSKUĻU UN SAISTAUDU SISTĒMAS BOJĀJUMI	Mialģija	Bieži	-	-
	Ekstremitāšu sāpes	Bieži	-	-
VĪSPĀRĒJI TRAUCĒJUMI UN REAKCIJAS IEVADĪŠANAS VIETĀ	Nogurums	-	Bieži	-
	Drudzis	-	Bieži	Ļoti bieži
	Drebuļi	Bieži	Bieži	Bieži
	Uzbudināmība	-	-	Bieži
	Savergains	-	-	Bieži
	Reakcijas ievadīšanas vietā			
	• Sāpes injekcijas vietā	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
	• Sacietējums injekcijas vietā	Bieži	Bieži	Bieži
	• Eritēma injekcijas vietā	Bieži	Bieži	Bieži
	• Pietūkums injekcijas vietā	Bieži	Bieži	Bieži

DR biežuma iedalījuma pamatā ir šāda skala: Ļoti bieži ($\geq 1/10$); Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

• Klīniskie pētījumi ar H5N1 vakcīnas celmu saturošu Celvapan vakcīnu

Klīniskie pētījumi ar H5N1 vakcīnas celmu saturošu Celvapan vakcīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu) tika veikti apmēram 3700 personām (vecumā no 18 līdz 60 gadiem un vecākām), kā arī īpašās riska grupās ar apmēram 300 personām katrā. Pēdējās ietilpa personas ar imunitātes traucējumiem un pacienti ar hroniskām saslimšanām.

Lielākā daļa reakciju bija vieglas, īslaicīgas un kvalitatīvi līdzīgas tām, ko izraisa gripas vakcīna. Pēc otrās vakcīnas devas blakusparādības novēroja retāk nekā pēc pirmās devas. Drošības profils

veselām 60 gadus vecām un vecākām personām ar imunitātes traucējumiem un pacientiem ar hroniskām saslimšanām bija līdzīgs drošības profilam, ko novēroja veselām personām.

- Pēcregistrācijas uzraudzība

Celvapan (H1N1)v pandēmiskā novērojuma dati

Novērošanas drošības pētījumos, kuros bija iesaistītas 3216 personas vecumā no 6 mēnešiem līdz 60 gadiem un vecākas, blakusparādību raksturojums atbilda tām, kas novērotas citos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem un bērniem. Par tālāk norādītajām blakusparādībām tika ziņots biežāk nekā citos klīniskajos pētījumos.

Pieaugušie vecumā no 18 gadiem un vecāki

Ļoti bieži: sāpes injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā, sāpes muskuļos
Retāk: gripai līdzīga slimība

Bērni un pusaudži vecumā no 5 līdz 17 gadiem

Ļoti bieži: nogurums, galvassāpes
Retāk: klepus

Bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem

Ļoti bieži: apsārtums injekcijas vietā, miegainība, uzbudināmība, apetītes zudums, raudāšana

Celvapan (H1N1)v

Pēcregistrācijas laikā pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem Celvapan (H1N1)v, ziņots par šādām papildu blakusparādībām.

Šo blakusparādību sastopamības biežums nav zināms.

Imūnās sistēmas traucējumi

Anafilaktiska reakcija*, paaugstināta jutība*

Nervu sistēmas traucējumi

Febrīlie krampji
Hipoestēzija

Ādas un zemādas audu bojājumi

Angioneirotiska tūska

*Šādas reakcijas izpaudās ar respiratoro distresu, hipotensiju, tahikardiju, tahipnoju, cianozi, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, pietvīkumu, angioneirotisku tūsku un nātreni.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Sāpes ekstremitātē (vairumā gadījumu sūdzības ir par sāpēm rokā, kurā ievadīta injekcija)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Gripai līdzīga slimība

Sezonālās gripas trivalentās vakcīnas

Sezonālās gripas no olām iegūtu trivalento vakcīnu pēcreģistrācijas uzraudzības ietvaros ziņots par šādām nevēlamām reakcijām:

Retāk:

Vispārējas ādas reakcijas.

Reti:

Neiralģija, parestēzija, īslaicīga trombocitopēnija.

Loti reti:

Vaskulīts ar pārejošiem nieru darbības traucējumiem.

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikuma 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 J07BB01

Klīniskie pētījumi ar Celvapan (H1N1)v šobrīd sniedz šādu informāciju:

- Drošības un imunogenitātes dati, kas iegūti trīs nedēļas pēc Celvapan (H1N1)v divu devu ievadīšanas veseliem pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem un vecākiem.
- Drošības un imunogenitātes dati, kas iegūti trīs nedēļas pēc Celvapan (H1N1)v divu devu ievadīšanas veseliem bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem.

Klīniskie pētījumi, kuros no A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) iegūta HA saturoša Celvapan vakcīna tika ievadīta pirmajā (0. dienā) un 21. dienā, sniedz šādu informāciju:

- Drošības un imunogenitātes dati par veseliem pieaugušajiem, ieskaitot vecākus cilvēkus
- Drošības un imunogenitātes dati par īpašām riska grupām (personas, kurām ir imunitātes traucējumi vai kurām ir hroniskas slimības)

Imunoloģiskā reakcija pret A/California/07/2009(H1N1)v

Klīniskajos pētījumos tika izvērtēta vakcīnas, kas satur 7,5 µg no A/California/07/2009 (H1N1)v celma iegūta HA bez adjuvanta, imunogenitāte pieaugušajiem vecumā no 18 gadiem un vecākiem (N = 200), bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem (N = 102) un zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem (N = 68) pēc ievadīšanas 0. un 21. dienā.

Pieaugušie vecumā no 18 gadiem un vecāki

Pēc vakcinācijas seroprotekcijas līmenis, serokonversijas līmenis un serokonversijas faktors antiviēlām pret HA vielām, nosakot ar atsevišķas radiālās hemolīzes (*single radial haemolysis*— SRH) metodi, pieaugušajiem, vecumā no 18 līdz 59 gadiem un personām vecumā no 60 gadiem un vecākām, bija šāds:

SRH metode	Visas personas		Seronegatīvas personas bāzlinijā ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dienu pēc		21 dienu pēc	
	1. devas	2. devas	1. devas	2. devas
18 līdz 59 gadus vecas	N = 99		N = 33	
Seroprotekcijas līmenis*	75,8% (66,1; 83,8)	80,8% (71,7; 88,0)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Serokonversijas līmenis**	64,6% (54,4; 74,0)	70,7% (60,7; 79,4)	69,7% (51,3; 84,4)	78,8% (61,1; 91,0)
Serokonversijas faktors***	3,4 (2,8; 4,3)	4,1 (3,3; 5,1)	7,1 (4,5; 11,0)	9,5 (6,5; 13,8)
60 gadus vecas un vecākas	N = 101		N = 22	
Seroprotekcijas līmenis*	76,2% (66,7; 84,1)	82,2% (73,3; 89,1)	50,0% (2,2; 71,3)	63,6% (40,7; 82,8)
Serokonversijas līmenis**	28,7% (20,1; 38,6)	35,6% (26,4; 45,8)	50,0% (28,2; 71,8)	63,6% (40,7; 82,8)
Serokonversijas faktors***	1,8 (1,5; 2,1)	2,0 (1,7; 2,4)	3,9 (2,3; 6,7)	5,6 (3,4; 9,2)

* SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$

** ikviena SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$, ja bāzlinijas paraugs ir negatīvs, vai 50% pieaugums SRH zonā, ja bāzlinijas paraugs $> 4 \text{ mm}^2$

*** vidējais ģeometriskais pieaugums

Pēc vakcinācijas serokonversijas līmenis un serokonversijas faktors, kas noteikts ar mikroneutralizācijas metodi (MN), personām ar neitralizējošo antivielu titru ≥ 40 vecuma grupā no 18 gadiem līdz 59 gadiem un vecuma grupā no 60 gadiem bija šāds:

MN metode	Visas personas		Seronegatīvas personas bāzlinijā ($< 1:10$)	
	21 dienu pēc		21 dienu pēc	
	1. devas	2. devas	1. devas	2. devas
18 līdz 59 gadus vecas	N = 100		N = 39	
Seroneutralizācijas līmenis*	87,0% (78,8; 92,9)	98,0% (92,9; 99,8)	74,4% (57,9; 87,0)	97,4% (86,2; 99,9)
Serokonversijas līmenis**	80,0% (70,8; 87,3)	86,9% (78,6; 92,8)	84,6% (69,5; 94,1)	97,4% (86,2; 99,9)
Serokonversijas faktors***	21,3 (14,6; 31,2)	29,0 (20,5; 41,0)	28,8 (15,2; 54,5)	55,3 (32,0; 95,6)
60 gadus vecas un vecākas	N = 101		N = 34	
Seroneutralizācijas līmenis*	70,3% (60,4; 79,0)	82,2% (73,3; 89,1)	55,9% (37,9; 72,8)	76,3% (59,8; 88,6)
Serokonversijas līmenis**	55,4% (45,2; 65,3)	71,3% (61,4%; 79,9)	73,5% (55,6; 87,1)	94,7% (82,3; 99,4)
Serokonversijas faktors***	5,0 (3,8; 6,6)	7,6 (5,9; 9,9)	7,1 (4,4; 11,3)	15,0 (10,1; 22,2)

* MN titrs $\geq 1:40$

** $> \text{četrkārtīgs pieaugums MN titrā}$

*** vidējais ģeometriskais pieaugums

180 dienas pēc pirmās vakcinācijas pieaugušajiem vecumā no 1 līdz 59 gadiem un 60 gadu vecām un vecākām personām bija šāda Anti-HA antivielu klātbūtne, kas tika noteikta ar atsevišķu radiālo hemolīzi (*single radial haemolysis* - SRH) un mikroneutralizācijas (*microneutralisation* - MN) metodi:

Antivielu klātbūtne	Visas personas		Seronegatīvas personas bāzlīnijā ($< 1:10$)	
	181. diena		181. diena	
	SRH	MN	SRH	MN
18 līdz 59 gadi	N = 98	N = 98	N = 33	N = 32
Seroprotekcijas /	80,6%	94,9%	78,8%	90,6%
Seroneutralizācijas līmenis*	(71,4; 87,9)	(88,5; 98,3)	(61,1; 91,0)	(75,0; 98,0)
Serokonversijas līmenis**	68,4%	83,7%	78,8%	96,9%
	(58,2; 77,4)	(74,8; 90,4)	(61,1; 91,0)	(83,3; 99,9)
Serokonversijas faktors***	3,6	15,0	8,0	36,0
	(2,9; 4,4)	(11,0; 20,4)	(5,7; 11,4)	(17,7; 50,8)
≥ 60 gadiem	N = 101	N = 101	N = 22	N = 24
Seroprotekcijas /	80,2%	79,2%	59,1%	66,7%
Seroneutralizācijas līmenis*	(71,1; 87,5)	(68,9; 85,8)	(36,4; 79,3)	(44,7; 84,4)
Serokonversijas līmenis**	30,7%	54,5%	50,0%	83,3%
	(21,9; 40,7)	(44,2; 64,4)	(36,4; 79,3)	(62,6; 95,3)
Serokonversijas faktors***	1,8	4,6	1,6	8,9
	(1,5; 2,1)	(3,7; 5,7)	(2,9; 7,5)	(5,6; 14,0)

* SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$; MN titrs $\geq 1:40$;

** ikviena SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$ ja bāzlīnijas paraugs ir negatīvs, vai 50% pieaugums SRH zonā, ja bāzlīnijas paraugs $> 4 \text{ mm}^2$; $>$ četrkārtīgs pieaugums MN titrā;

*** vidējais ģeometriskais pieaugums

Bērni un pusaudži (vecumā no 3 līdz 17 gadiem)

Seroprotekcijas līmenis, serokonversijas līmenis un serokonversijas faktors antivielām pret HA, nosakot ar atsevišķas radiālās hemolīzes (*single radial haemolysis* — SRH) metodi, bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem bija šāds:

SRH metode	Visas personas		Seronegatīvas personas bāzlīnijā ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dienu pēc		21 dienu pēc	
	1. devas	2. devas	1. devas	2. devas
3 līdz 8 gadus vecas	N = 51		N = 31	
Seroprotekcijas līmenis	51,0%	88,2%	58,1%	93,5%
	(36,6; 65,2)	(76,1; 95,6)	(39,1; 75,5)	(78,6; 99,2)
Serokonversijas līmenis**	47,1%	88,2%	58,1%	93,5%
	(32,9; 61,5)	(76,1; 95,6)	(39,1; 75,5)	(78,6; 99,2)
Serokonversijas faktors***	3,5	8,6	5,8	15,0
	(2,5; 4,9)	(6,6; 11,3)	(3,9; 8,8)	(12,4; 18,1)
9 līdz 17 gadus vecas	N = 50		N = 29	
Seroprotekcijas līmenis*	80,0%	88,0%	82,8%	93,1%
	(66,3; 90,0)	(75,7; 95,5)	(64,2; 94,2)	(77,2; 99,2)
Serokonversijas līmenis**	74,0%	84,0%	82,8%	93,1%
	(59,7; 85,4)	(70,9; 92,8)	(64,2; 94,2)	(77,2; 99,2)
Serokonversijas faktors***	6,8	8,9	9,8	13,8
	(5,0; 9,2)	(6,6; 11,9)	(6,9; 14,0)	(10,3; 18,4)

* SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$

** ikviena SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$, ja bāzlīnijas paraugs ir negatīvs, vai 50% pieaugums SRH zonā, ja bāzlīnijas paraugs $> 4 \text{ mm}^2$

*** vidējais ģeometriskais pieaugums

Pēc vakcinācijas serokonversijas līmenis un serokonversijas faktors, kas noteikts ar mikroneutralizācijas metodi (MN), bērniem un pusaudžiem ar neutralizējošo antivielu titru ≥ 40 vecuma grupā no 3 līdz 17 gadiem bija šāds:

MN metode	Visas personas		Seronegatīvas personas bāzlīnijā ($< 1:10$)	
	21 dienu pēc		21 dienu pēc	
	1. devas	2. devas	1. devas	2. devas
3 līdz 8 gadus vecas	N = 51		N = 47	
Seroneutralizācijas līmenis*	84,3% (71,4; 93,0)	100,0% (93,0; 100,0)	83,0% (69,2; 92,4)	100,0% (92,5; 100,0)
Serokonversijas līmenis**	94,1% (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	93,6% (82,5; 98,7)	100,0% (92,5; 100,0)
Serokonversijas faktors***	12,9 (9,5; 17,5)	156,9 (119,4; 206,2)	13,5 (9,7; 18,8)	68,2 (31,1; 215,7)
9 līdz 17 gadus vecas	N = 51		N = 34	
Seroneutralizācijas līmenis*	94,1 % (83,8; 98,8)	100,0% (93,0; 100,0)	91,2% (76,3; 98,1)	100,0% (89,7; 100,0)
Serokonversijas līmenis**	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (93,0; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)	100,0% (89,7; 100,0)
Serokonversijas faktors***	33,3 (22,2; 50,0)	115,6 (87,4; 152,8)	29,2 (17,3; 47,1)	137,5 (99,5; 189,9)

* MN titrs $\geq 1:40$

** $\geq$ četrkārtīgs pieaugums MN titrā

*** vidējais ģeometriskais pieaugums

180 dienas un 360 dienas pēc pirmās vakcinācijas pieaugušajiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem bija šāda Anti-HA antivielu klātbūtne, kas tika noteikta ar atsevišķu radiālo hemolīzi (single radial haemolysis - SRH) un mikroneutralizācijas (microneutralization - MN) metodi:

Antivielu klātbūtne	181. diena		361. diena	
	SRH	MN	SRH	MN
9 līdz 17 gadi	N = 50	N = 47	N = 29	N = 27
Seroprotekcijas /	96,0 %	100%	96,6%	88,9%
Seroneutralizācijas līmenis*	(89,4; 99,9)	(92,5; 100,0)	(82,2; 99,9)	(70,8; 97,6)
Serokonversijas līmenis**	92,0% (80,8; 97,8)	100% (92,5; 100,0)	93,1% (77,2; 99,2)	96,3% (81,0; 99,9)
Serokonversijas faktors***	7,8 (6,2; 9,9)	66,4 (47,4; 93,1)	6,5 (4,7; 9,0)	26,7 (16,6; 43,1)
3 līdz 8 gadi	N = 51	N = 47	N = 33	N = 31
Seroprotekcijas /	79,6%	100%	54,5%	100%
Seroneutralizācijas līmenis*	(65,7; 89,8)	(92,5; 100,0)	(36,4; 71,9)	(88,8; 100,0)
Serokonversijas līmenis**	77,6% (63,4; 88,2)	100% (92,5; 100,0)	57,6% (39,2; 74,5)	96,8% (83,3; 99,9)
Serokonversijas faktors***	5,6 (4,5; 7,1)	59,5 (45,1; 78,3)	4,5 (3,4; 6,1)	26,5 (18,5; 37,9)

* SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$; MN titrs $\geq 1:40$;

** ikviena SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$ ja bāzlīnijas paraugs ir negatīvs vai 50% pieaugums SRH zonā, ja bāzlīnijas paraugs $> 4 \text{ mm}^2$; $\geq$ četrkārtīgs pieaugums MN titrā;

*** vidējais ģeometriskais pieaugums.

Zīdaiņi un bērni vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem

Seroprotekcijas līmenis, serokonversijas līmenis un serokonversijas faktors antiviēlām pret HA, nosakot ar atsevišķas radiālās hemolīzes (*single radial haemolysis* — SRH) metodi, bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem bija sekojošs:

SRH metode	Visas personas		Seronegatīvas personas bāzlīnijā ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 dienu pēc		21 dienu pēc	
	1. devas	2. devas	1. devas	2. devas
6 līdz 11 mēnešus vecas	N = 19		N = 15	
Seroprotekcijas līmenis*	31,6% (12,6; 56,6)	78,9% (54,4; 93,9)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Serokonversijas līmenis**	31,6% (12,6; 56,6)	84,2% (60,4; 96,6)	33,3% (11,8; 61,6)	80,0% (51,9; 95,7)
Serokonversijas faktors***	1,9 (1,2; 3,0)	7,6 (4,9; 11,7)	2,1 (1,1; 3,7)	9,0 (5,6; 14,5)
12 līdz 35 mēnešus vecas	N = 49		N = 40	
Seroprotekcijas līmenis*	24,5% (13,3; 38,9)	95,9% (86,0; 99,5)	20,0% (9,1; 35,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Serokonversijas līmenis**	22,4% (11,8; 36,6)	91,8% (80,4; 97,7)	20,0% (9,1; 35,6)	95,0% (83,1; 99,4)
Serokonversijas faktors***	1,8 (1,4; 2,5)	11,2 (9,3; 13,4)	1,8 (1,3; 2,5)	12,5 (10,7; 14,5)

* SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$

** ikviena SRH zona $> 25 \text{ mm}^2$, ja bāzlīnijas paraugs negatīvs, vai 50% pieaugums SRH zonā, ja bāzlīnijas paraugs $> 4 \text{ mm}^2$

*** vidējais ģeometriskais pieaugums

Pēc vakcinācijas serokonversijas līmenis un serokonversijas faktors, kas noteikts ar mikroneitralizācijas metodi (MN), bērniem ar neitralizējošo antivielu titru ≥ 40 vecuma grupā no 6 līdz 35 mēnešiem bija šāds:

MN metode	Visas personas		Seronegatīvas personas bāzlīnijā ($< 1:10$)	
	21 dienu pēc		21 dienu pēc	
	1. devas	2. devas	1. devas	2. devas
6 līdz 11 mēnešus vecas	N = 17		N = 19	
Seroneitralizācijas līmenis*	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)	35,3% (14,2; 61,7)	100% (82,4; 100,0)
Serokonversijas līmenis**	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)	76,5% (50,1; 93,2)	100% (82,4; 100,0)
Serokonversijas faktors***	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)	4,5 (2,7; 7,5)	60,6 (27,9; 131,7)
12 līdz 35 mēnešus vecas	N = 49		N = 48	
Seroneitralizācijas līmenis*	55,1% (40,2; 69,3)	100% (92,7; 100,0)	54,2% (39,2; 68,6)	100,0% (92,6; 100,0)
Serokonversijas līmenis**	75,5% (61,1; 86,7)	100% (92,7; 100,0)	75,0% (60,4; 86,4)	100,0% (92,6; 100,0)
Serokonversijas faktors***	6,6 (4,6; 9,4)	108,0 (75,5; 154,5)	6,7 (4,7; 9,6)	112,4 (78,7; 160,5)

* MN titrs $\geq 1:40$

** $\geq$ četrkārtīgs pieaugums MN titrā

*** vidējais ģeometriskais pieaugums

180 dienas un 360 dienas pēc pirmās vakcinācijas zīdaiņiem un bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem bija šāda Anti-HA antivielu klātbūtne, kas tika noteikta ar atsevišķu radiālo hemolīzi (*single radial haemolysis* - SRH) un mikroneutralizācijas (*microneutralisation* - MN) metodi:

Antivielu klātbūtne	181. diena		361. diena	
	SRH	MN	SRH	MN
12 līdz 35 mēneši	N = 47	N = 47	N = 31	N = 31
Seroprotekcijas /	68,1%	100%	48,8%	90,3%
Seroneutralizācijas līmenis*	(52,9; 80,9)	(92,5; 100,0)	(30,2; 66,9)	(74,2; 98,0)
Serokonversijas līmenis**	63,8%	100%	45,2%	93,5%
	(48,5; 77,3)	(92,5; 100,0)	(27,3; 64,0)	(78,6; 99,0)
Serokonversijas faktors***	5,7	40,2	4,1	19,3
	(4,7; 7,0)	(29,2; 55,4)	(3,0; 5,5)	(11,2; 29,8)
6 līdz 11 mēneši	N = 16	N = 13	N = 13	N = 11
Seroprotekcijas /	37,5%	100%	30,8%	81,8%
Seroneutralizācijas līmenis*	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(48,2; 97,7)
Serokonversijas līmenis**	37,5%	100%	30,3%	100%
	(15,2; 64,6)	(75,3; 100,0)	(9,1; 61,4)	(71,5; 100,0)
Serokonversijas faktors***	2,9	19,3	2,7	17,6
	(2,0; 4,4)	(13,8; 27,0)	(1,5; 4,1)	(7,1; 43,4)

* SRH zona > 25 mm²; MN titrs ≥ 1:40;

** ikviena SRH zona > 25 mm² ja bāzlīnijas paraugs ir negatīvs vai 50% pieaugums SRH zonā, ja bāzlīnijas paraugs > 4 mm²; > četrkārtīgs pieaugums MN titrā;

*** vidējais ģeometriskais pieaugums.

Pēc 12 mēnešu revakcinācijas ar licenciētu trivalento sezonālo gripas vakcīnu 2010./2011. gada Ziemeļu puslodes gripas sezonai, seroprotekcijas līmenis, serokonversijas līmenis un serokonversijas faktori (salīdzinājumā ar antivielu līmeni pirms revakcinācijas) H1N1 komponentam, kas tika noteikti ar atsevišķu radiālo hemolīzi (*single radial haemolysis* - SRH) un mikroneutralizācijas (*microneutralisation* - MN) metodi, bija šādi:

21-28 dienas pēc revakcinācijas	SRH	MN	SRH	MN
	9 līdz 17 gadi		3 līdz 8 gadi	
	N = 29	N = 27	N = 33	N = 31
Seroprotekcijas /	100%	100%	100%	100%
Seroneutralizācijas līmenis*	(88,1; 100,0)	(87,2; 100,0)	(89,4; 100,0)	(88,8; 100,0)
Serokonversijas līmenis**	40,0%	93,1%	85,3%	100%
	(22,7; 59,4)	(77,2; 99,2)	(68,9; 95,0)	(89,7; 100,0)
Serokonversijas faktors***	1,5	13,7	2,7	29,8
	(1,3; 1,7)	(9,4; 20,0)	(2,2; 3,4)	(20,1; 44,1)
	12 līdz 35 mēneši		6 līdz 11 mēneši	
	N = 31	N = 29	N = 11	N = 9
Seroprotekcijas /	100%	100%	100%	100%
Seroneutralizācijas līmenis*	(88,8; 100,0)	(88,1; 100,0)	(71,5; 100,0)	(66,4; 100,0)
Serokonversijas līmenis**	87,1%	96,6%	90,9%	100%
	(70,2; 96,4)	(82,2; 99,9)	(58,7; 99,8)	(71,5; 100,0)
Serokonversijas faktors***	3,6	38,7	4,9	29,1
	(2,8; 4,6)	(23,9; 62,7)	(2,7; 8,9)	(11,6; 73,1)

* SRH zona > 25 mm²; MN titrs ≥ 1:40;

** ikviena SRH zona > 25 mm² ja bāzlīnijas paraugs ir negatīvs vai 50% pieaugums SRH zonā, ja bāzlīnijas paraugs > 4 mm²; > četrkārtīgs pieaugums MN titrā;

*** vidējais ģeometriskais pieaugums.

Imūnā reakcija pret A/H5N1 vakcīnas celmu saturošu Celvapan versiju

Divos klīniskajos pētījumos tika izvērtēta vakcīnas, kas satur 7,5 µg no A/Vietnam/1203/2004 celma iegūta HA bez adjuvanta, imunogenitāte - pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 59 gadiem (N = 312) un vecumā no 60 gadiem un vecākiem cilvēkiem (N = 272) pēc ievadīšanas 0., 21. dienā.

Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem novērotais seroprotekcijas līmenis, serokonversijas līmenis un serokonversijas faktori bija salīdzināmi ar Celvapan (H1N1)v rādītājiem.

Džersijā veiktā vakcīnas efektivitātes pētījuma rezultāti

2009./2010. gadā Džersijā gadījuma kontroles pētījumā (testa negatīvs pētījuma dizains) tika vērtēta pandēmiskās vakcīnas efektivitāte pret medicīniski ārstētu gripai līdzīgu slimību (medically-attended influenza like illness - ILI), kas laboratoriski apstiprināta kā A(H1N1)v. Bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 9 gadiem saņēma Celvapan, bet vecāki bērni vecumā no 9 līdz 18 gadiem saņēma sadalītu pandēmisko vakcīnu ar adjuvantu. Nevienā no šīm pediatrijas pacientu grupām netika novēroti vakcīnas darbības traucējumi. Kopējā vakcīnas efektivitāte uz vienu pandēmiskā vakcīnas devu bērniem bija 100% (95% CI: 70-100%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati, kas iegūti ar H5N1 vakcīnas celmu saturošas Celvapan vakcīnu, žurkām konstatēja izmainītus aknu enzīmu un kalcija līmeņa rādītājus. Preklīniskos pētījumos ar cilvēkiem līdz šim šādi aknu funkciju traucējumi nav novēroti. Klīniskajos pētījumos ar cilvēkiem kalcija metabolisma izmaiņas nav pārbaudītas.

Dzīvnieku reproduktivitātes toksikoloģijas pētījumi neuzrāda kaitīgu ietekmi uz mātišu auglību, embrija-augļa un pirms un pēcdzemdību toksicitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trometamols
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Polisorbāts 80

6.2. Iesaiņotība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

Pēc pirmās atvēršanas produkts jāizlieto nekavējoties. Tomēr ir pierādīta zināma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte istabas temperatūrā 3 stundu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienā iepakojumā 20 daudzdevu flakoni (I klases stikls) ar 5 ml suspensijas (10 x 0,5 ml devas), ar aizbāzni (brombutilkaučuks).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Pirms lietošanas vakcīnai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Pirms lietošanas sakratīt.

Katrai injekcijai no flakona šļircē jāievelk 0,5 ml deva.

Neizlietotā vakcīna un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Čehu Republika

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/506/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

04/03/2009

10. TEKSTA PĀRSKRĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), 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

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Baxter BioScience s.r.o.
Jevany Bohumil 138
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy
Čehijas Republika

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austrija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c.panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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 RVP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

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

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

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

- Reģistrācijas apliecības īpašnieks vienosies ar Dalībvalstīm par rīcību, kas palīdzētu identificēt ikvienas, pacientam injicētas A/(H1N1)v vakcīnas atrašanās vietu, tādējādi līdz minimumam samazināt medicīniskas kļūdas un atbalstīt pacientus un veselības aprūpes speciālistus, ja nepieciešams ziņot par nevēlamām blakusparādībām. Cita starpā, Reģistrācijas apliecības īpašnieks varētu nodrošināt katram vakcīnas iepakojumam uzlīmes ar zāļu nosaukumu un sērijas numuru.
- Reģistrācijas apliecības īpašnieks vienosies ar Dalībvalstīm par mehānismu, kas dodu iespēju pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem iegūt jaunāko informāciju par Celvapan.
- Reģistrācijas apliecības īpašnieks vienosies ar Dalībvalstīm par noteikumiem par saziņu tieši ar veselības aprūpes speciālistiem, un kurā būtu jāiekļauj šādas lietas:
 - Pareiza vakcīnas sagatavošana pirms ievadīšanas.
 - Pirmkārt ziņojamās blakusparādības, piem., letālas vai dzīvību apdraudošas blakusparādības, negaidītas bīstamas blakusparādības, blakusparādības, kas izraisa īpašu interesi (AESI).
 - Minimāli nepieciešamie dati, kas jāiekļauj katrā individuālā drošības ziņojumā, tādējādi veicinot katrai personai ievadītās vakcīnas izvērtēšanu un identifikāciju, ieskaitot nosaukumu, vakcīnas ražotāju un sērijas numuru.
 - Kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām, ja nodrošināta speciāla apziņošanas sistēma.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Celvapan suspensija injekcijām

Gripas vakcīna (H1N1)v (vesels virions, iegūts Vero šūnās, inaktivēts)

Influenza vaccine (H1N1)v (whole virion, Vero cell derived, inactivated)

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

Inaktivēta vesela gripas vīrusa vakcīna, kas satur celma* antigēnu:

A/California/07/2009 (H1N1)v

7,5 mikrogramus**

vienā 0,5 ml devā

* kultivēts Vero šūnās (zīdītāju izcelsmes nepārtrauktā šūnu līnijā)

** izteikts hemaglutinīna mikrogramos

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trometamols,
nātrija hlorīds,
ūdens injekcijām,
polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām

20 daudzdevu flakoni (10 devu flakonā - 0,5 ml devā)

5. LIETOŠANAS UN IZVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intramuskulāri lietošanai.

Pirms lietošanas vakcīnai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Pirms lietošanas sakratīt.

Pēc pirmās atvēršanas flakons jāizlieto ne vēlāk kā 3 stundu laikā.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst injicēt intravaskulāri.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU
VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU
(JA PIEMĒROJAMS)**

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAŅUMS UN ADRESE

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

Čehu Republika

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/506/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāle

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMS 10 DEVU FLAKONAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Celvapan suspensija injekcijām
Gripas vakcīna (H1N1)v (vesels virions, iegūts Vero šūnās, inaktivēts)
Influenza vaccine (H1N1)v (whole virion, Vero cell derived, inactivated)

Intramuskulārai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas sakratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Daudzdevu flakons (flakonā 10 devas pa 0,5 ml)

6. CITA

Pēc pirmās atvēršanas flakons jāizlieto ne vēlāk kā 3 stundu laikā.

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevon
Čehu Republika

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

CELVAPAN suspensija injekcijām

Gripas vakcīna (H1N1)v (vesels virions, iegūts Vero šūnās, inaktivēts)
Influenza vaccine (H1N1)v (whole virion, Vero cell derived, inactivated)

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Celvapan un kādam nolūkam to lieto

Celvapan ir vakcīna, ko lieto A(H1N1)v 2009 vīrusa izraisītas gripas gadījumā.

Kad personai tiek ievadīta vakcīna, imūnsistēma (organisma dabiskā aizsardzības sistēma) izstrādā aizsardzību (antivielas) pret šo slimību. Neviena no vakcīnas sastāvdaļām nevar izraisīt gripu.

2. Kas Jums jāzina pirms Celvapan ievadīšanas

Jums nevajadzētu saņemt Celvapan šādos gadījumos:

- ja Jums iepriekš bijusi smaga (t.i., dzīvībai bīstama) alerģiska reakcija pret kādu no Celvapan sastāvdaļām vai kādu no tālāk minētām iespējamām atlieku vielām: formaldehīdu, benzonāzi, saharozi.
 - Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles pietūkums.

Ja neesat pārliecināts, pirms vakcīnas saņemšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja esat veselīga, lietojot Celvapan, nepieciešama šādos gadījumos:

Pirms Celvapan ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir bijusi jebkāda alerģiska reakcija, bet ne pēkšņa dzīvībai bīstama alerģiska reakcija, pret kādu no vakcīnas sastāvdaļām, formaldehīdu, benzonāzi vai saharozi (sīkāku informāciju skatīt 6. punktā);
- Jums ir nopietna infekcijas slimība ar augstu temperatūru (virs 38 °C). Šādā gadījumā vakcinācija parasti tiks atlikta līdz laikam, kad jutīsieties labāk. Tādas vieglas infekcijas kā saaukstēšanās nav šķērslis vakcinācijai, tomēr pajautāiet savam ārstam vai medmāsi, vai Jūs drīkstat vakcinēties ar Celvapan;
- Jums ir problēmas ar imūnsistēmu, jo tādā gadījumā Jūsu reakcija uz vakcīnu var būt vāja;

- Jums ir nozīmēta asins analīze, lai konstatētu kādu vīrusu infekciju. Pirmajās pāris nedēļās pēc vakcinācijas ar Celvapan šādu analīžu rezultāti var būt nepareizi. Izstāstiet savam ārstam, kurš nozīmējis šādas analīzes, ka esat nesen vakcinējies ar Celvapan;
- Jums ir asiņošana, problēmas ar asins recēšanu vai Jums viegli rodas zilumi.

Ja kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms Celvapan ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, jo vakcinācija, iespējams, nav ieteicama vai tā ir jāatliek.

Citas zāles un Celvapan

Lūdzu, ziņojiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, tostarp par zālēm, ko var iegādāties bez receptes, vai par to, vai esat nesen vakcinēts.

Ziņu par Celvapan vienlaicīgu ievadīšanu ar citām vakcīnām nav. Tomēr, ja no tā nevar izvairīties, otra vakcīna jāievada citā ekstremitātē. Šādā gadījumā jāievēro, ka ir iespējamās spēka zāļu blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts iespējams ir Jums, vai Jums drīkst ievadīt Celvapan.

Vakcīnu var lietot zīdīšanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības” minētās blakusparādības var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

3. Kā Celvapan tiek ievadīts

Vakcīnu ievadīs ārsts vai medmāsa saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

Vakcīna tiks ievadīta muskulī (parasti augšdelmā). Vakcīnu ir aizliegts ievadīt vēnā.

Pieaugušajiem un vecākiem cilvēkiem:

Tiks ievadīta viena vakcīnas deva (0,5 ml).

Otra vakcīnas deva ir jāievada ne ātrāk kā pēc trīs nedēļām.

Bērni un pusaudži vecuma no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem:

Tiks ievadīta viena vakcīnas deva (0,5 ml).

Otra vakcīnas deva ir jāievada ne ātrāk kā pēc trīs nedēļām.

Bērniem, jaunākiem par 6 mēnešiem:

Šajā vecuma grupa vakcinācija pagaidām nav ieteicama.

Ja kā pirmā deva tiek ievadīts Celvapan, tiek rekomendēts, ka Celvapan (un nevis kāda cita vakcīna pret (H1N1)v) tiek ievadīts pilnam vakcinācijas kursam.

Nav pieejamu datu par vakcinēšanu ar Celvapan personām, kas jaunākas par 18 gadiem.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, Celvapan var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc vakcinācijas var rasties alerģiskas reakcijas, kas retos gadījumos izraisa šoku. Ārsti ir informēti par šādu iespējamību, un viņiem ir pieejamas zāles un aparatūra, ko izmantot šādos neatliekamajos gadījumos.

Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem

Tālāk uzskaitītās blakusparādības ir bijušas sastopamas, lietojot Celvapan (H1N1)v klīniskos pētījumos ar pieaugušajiem, tostarp arī gados vecākiem cilvēkiem. Lielākā daļa blakusefekta klīniskajos pētījumos bija viegli un īslaicīgi.

Loti bieži:

- Galvassāpes
- Noguruma sajūta

Bieži:

- Iesnas un sāpes kaklā
- Bezmiegs (miega traucējumi)
- Reibonis
- Acu kairinājums
- Sāpes kuņģī
- Pastiprināta svišana
- Izsitumi, nātrene
- Locītavu un muskuļu sāpes
- Drudzis, drebuļi, vispārēja slikta pašsajūta
- Sāpes, apsārtums, piepampums vai ciets uztūkums injekcijas vietā, samazināts kustīgums rokai, kurā izdarīta injekcija

Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos bērniem

Bērni un pusaudži vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem

Klīniskajā pētījumā blakusparādību biežums un veids pēc pirmās un otrās injekcijas pamatā bija līdzīgs tam, kāds tika novērots pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem, kas lietoja Celvapan. Tomēr blakusparādību biežuma un veida ziņā tika novērotas arī dažas atšķirības. Īpaši jāatzīmē, ka bērniem un pusaudžiem bieži tika novērotas galvassāpes, vertigo (sajūta, ka “griežas” galva), klepus, nelabuma sajūta, vemšana, caureja, sāpes rokās un kājās un nogurums.

Turklāt gadījumos ar 9 līdz 17 gadu veciem bērniem bieži bija sastopamas sāpes injekcijas vietā.

Bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem ļoti bieži bija traucēts miegs, kā arī bieži tika novērots drudzis, pazemināta ēstgriba, nemiers, uzbudināmība, raudāšana un miegainība.

Blakusparādības, kas minētas CELVAPAN (H1N1)v pandēmiska novērojuma datos

Klīniskā pētījuma rezultāti par tirdzniecībā esošu vakcīnu apstiprināja klīniskajos pētījumos novēroto drošības profilu. Par tālāk norādītajām blakusparādībām tika ziņots biežāk nekā citos klīniskajos pētījumos.

Pieaugušie vecumā no 18 gadiem un vecāki

Ļoti bieži: sāpes un apsārtums injekcijas vietā, sāpes muskuļos
Retāk: gripai līdzīga slimība

Bērni un pusaudži vecumā no 5 līdz 17 gadiem

Ļoti bieži: noguruma sajūta, galvassāpes
Retāk: klepus

Bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem

Ļoti bieži: apsārtums injekcijas vietā, miegainība, uzbudināmība, apetītes zudums, raudāšana

• **Klīniskie pētījumi ar līdzīgu vakcīnu**

Pētījumā ar līdzīgu gripas vakcīnu (ietver H5N1 vakcīnas celmu), kurā piedalījās veseli pieaugušie un gados vecāki cilvēki, pacientu ar novājinātu imūnsistēmu un pacientu ar ilgstošiem slimības stāvokļiem drošības profili bija līdzīgi veselo pieaugušo profiliem.

• **Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērotās blakusparādības**

Tālāk uzskaitītās blakusparādības ir parādījušās, bērniem un pieaugušajiem lietojot Celvapan (H1N1)v pandēmiskās gripas vakcinācijas programmas ietvaros.

- Alerģiskas reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, kas izraisa bīstamu asinsspiediena pazemināšanos, kas, to neārstējot, var izraisīt šoku. Jūsu ārsts zina, ka tā var notikt, un būs gatavi sniegt pirmo palīdzību.
- Druža izraisītas krampju lēkmes
- Pazemināts ādas jutīgums
- Sāpes rokās un kājās (lielākajā daļā pētījumā ir novērotas sāpes vakcinētajā rokā)
- Gripai līdzīga saslimšana
- Zemādas audu uztūkums.

• **Blakusparādības, kas novērotas, lietojot gripas vakcīnas parastai vakcinācijai katru gadu**

Tālāk uzskaitītās blakusparādības ir novērotas vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar vakcīnām, kuras tiek saņemtas katru gadu, lai izvairītos no saslimšanas ar gripu. Tās var novērot, lietojot arī Celvapan.

Retāk:

- vispārejas ādas reakcijas, piemēram, nātrene (urtikārija).

Reti:

- Asas durstošas vai pulsējošas sāpes pa vienu vai vairāku nervu gaitu
- Zems trombocītu skaits, kas var izraisīt asiņošanu vai zilumu veidošanos

Ļoti reti:

- vaskulīts (asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus uz ādas, locītavu sāpes un nieru darbības traucējumus)
- neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts (centrālās nervu sistēmas iekaisums), neirīts (nervu iekaisums) un paralīzes vaids, kas pazīstams kā Gijēna-Barē sindroms

Ja novērojat jebkādas no šīm blakusparādībām, lūdzam nekavējoties informēt savu ārstu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. 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 Celvapan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Celvapan pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.
Nesasaldēt.

Pēc pirmās atvēršanas, flakons jāizlieto ne vēlāk kā 3 stundu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutiskā palāka mēst zāles, kuras vairs nelietojat.

Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Celvapan satur

Aktīvā viela:

Inaktivēta vesela viriona gripas vakcīna, kura satur celma * antigēnu:

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 mikrogrami**
vienā 0,5 ml devā

* kultivēts Vero šūnās (zīdītāju izcelsmes nepārtrauktā šūnu līnijā)

** hemaglutinīns

Citas sastāvdaļas:

Pārējās sastāvdaļas ir: trometamols, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, polisorbāts 80.

Celvapan ārējais izskats un iepakojums

Celvapan ir dzidrs līdz opalescējošs, caurspīdīgs šķidrums.

Viens Celvapan iepakojums satur 20 daudzdevu flakonus ar 5 ml suspensijas injekcijām 10 devām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
Čehu Republika

Ražotājs:

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Austrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem

Pirms ievadīšanas vakcīnai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, un flakons labi jāšakrata.

Pēc pirmās atvēršanas flakons jāizlieto ne vēlāk kā 3 stundu laikā.

Injicēšanai šļircē jāievelk 0,5 ml vakcīnas deva.

Vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Neizlietotās vakcīnas un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.