I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Foclivia suspensija injekcijai pilnšļircē
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 mikrogrami** 0,5 ml devā

* kultivēts no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās.
** izteikts hemaglutinīna mikrogramos.

Adjuvants MF59C.1 satur:

Skvalēnu	9,75 miligramus;
Polisorbātu 80	1,175 miligramus;
Sorbitāna trioleātu	1,175 miligramus;
Nātrija citrātu	0,66 miligramus;
Citronskābi	0,04 miligramus.

Vakcīna atbilst PVO rekomendācijām un ES lēmumam par pandēmiju.

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijai pilnšļircē.
Pienaini balts šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS

Gripas profilaksei oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.
Foclivia jālieto atbilstoši oficiālajām vadlīnijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas
Personām no 6 mēnešu vecuma: ievadīt 2 devas (katra 0,5 ml) ar 21 dienas intervālu.

Dati par trešo devu (revakcināciju), kas ievadīta 6 mēnešus pēc pirmās devas, ir ierobežoti (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav pieejami dati par bērniem, kas jaunāki par 6 mēnešiem.

Lietošanas veids

Vakcīnu ievada intramuskulāras injekcijas veidā, vēlams gūžas anterolaterārajā daļā zīdaiņiem vai augšdelma deltveida muskulī vecākām personām.

4.3. Kontrindikācijas

Anafilaktiskas (t.i., dzīvībai bīstamas) reakcijas anamnēzē pret jebkuru vakcīnas sastāvdaļu vai atliekvielu (olām, vistas proteīniem, ovalbumīnu, kanamicīna sulfātu, neomicīna sulfātu, formaldehīdu, hidrokortizonu un cetiltrimetilamonija bromīdu).

Tomēr pandēmijas gadījumā šīs vakcīnas ievadīšana var būt pamatota personām ar anafilaksi anamnēzē (kā noteikts augstāk), ja nepieciešamības gadījumā nekavējoties ir pieejams reanimācijas aprīkojums. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Jāievēro piesardzība ievadot šo vakcīnu cilvēkiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām sastāvdaļām un pret atliekvielām (olām, vistas proteīniem, ovalbumīnu, kanamicīna sulfātu, neomicīna sulfātu, formaldehīdu, hidrokortizonu un cetiltrimetilamonija bromīdu).

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

Ja pandēmijas situācija atļauj, imunizācija jāatliek pacientiem ar febrīlām slimībām līdz drudža izzušanai.

Personām ar imūnās sistēmas traucējumiem
Personām ar imūnās sistēmas traucējumiem neatkarīgi no tā, vai tie ir no imūnsupresīvas terapijas, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai citu cēloņu dēļ, var būs samazināta imūnās atbildes reakcija uz aktīvu imunizāciju.

Nekādā gadījumā vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Nav datu par Foclivia ievadīšanu subkutāni. Veselības aprūpes speciālistam ir jānovērtē ieguvumi un potenciālie riski, ievadot vakcīnu personām ar trombocitopēniju vai jebkādu asinsreces traucējumu, kad intramuskulāra injekcija ir kontrindicēta, ja vien potenciālais ieguvums neatsver asiņošanas risku.

Aizsardzība pret gripu
A gripai (H5N1) nav pierādīta aizsardzības imūnā korelācija.
Visiem vakcīnas saņēmējiem var neveidoties aizsargājoša imūnā atbildes reakcija.

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

Nav datu par lietošanas drošumu, imūngenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu Foclivia un citu H5N1 monovalento vakcīnu savstarpēju aizstājamību.

Dati par Foclivia izmantošanu nav pieejami, bet ir saņemti ziņojumi par krampju (ar un bez drudža) gadījumiem ar Focetria, H1N1 pandēmijas vakcīnu ar adjuvantu MF59.1, kas ir līdzīga Foclivia, vakcinētiem pacientiem.

Vairums febrīlo krampju gadījumu tika konstatēti pediatrijas pacientiem. Daži gadījumi tika novēroti pacientiem ar epilepsiju anamnēzē. Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem, kas cieš no epilepsijas, un ārstiem ir jāinformē pacienti (vai vecāki) par iespējamo krampju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc jebkuras vakcinācijas vai pat pirms tās kā psihogēna reakcija pret injekciju ar adatu var rasties īslaicīgs samaņas zudums (ģībonis). Vienlaikus var būt vairākas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas ekstremitāšu kustības atlabšanas laikā. Svarīgi, lai procedūra notiktu vietā, kur var izvairīties no savainojumiem samaņas zaudēšanas gadījumā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Nātrijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Kālijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol kālija (39 mg) katrā devā – būtībā tās ir "kāliju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Foclivia var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālajām gripas vakcīnām bez adjuvanta, un imunizācija jāveic katru vakcīnu ievadot citā ekstremitātē.

Nav datu par Foclivia ievadīšanu vienlaicīgi ar vakcīnām, kas nav sezonālas gripas vakcīnas bez adjuvanta. Ja tiek apsvērta vienlaicīga ievadīšana ar citu vakcīnu, imunizācija jāveic, katru vakcīnu ievadot citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties nevēlamo blakusparādību intensitāte.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Dati par sievietēm, kam iestājusies grūtniecība klīnisko pētījumu laikā ar Foclivia vai līdzīgām pandēmijas vakcīnām ar MF59C.1 adjuvantu, ir ierobežoti, lai sniegtu informāciju par riskiem, kas saistīti ar vakcīnas lietošanu grūtniecības laikā.

Tomēr, ir aprēķināts, ka 2009 H1N1 pandēmijas laikā vairāk nekā 90000 sieviešu grūtniecības laikā saņēma vakcīnu Focetria (H1N1 pandēmijas vakcīna, kas ir līdzīga Foclivia), kas satur tādu pašu MF59C.1 dadzumu kā Foclivia. Pēcreģistrācijas periodā saņemtie spontānie ziņojumi par blakusparādībām un intervences pētījuma dati neliecina par tiešu vai netiešu Focetria kaitīgu ietekmi uz grūtniecību. Turklāt divos lielos novērošanas pētījumos, kas tika organizēti Focetria lietošanas drošuma grūtniecības laikā novērtēšanai, starp gandrīz 10 000 vakcinētām grūtniecēm un viņu pēcnācējiem netika konstatēts gestācijas cukura diabēta, preeklampsijas, abortu, nedzīvi dzimušu bērnu, maza dzimšanas svara, priekšlaicīgu dzemdību, jaundzimušo nāves gadījumu un iedzimtu anomāliju skaita pieaugums, salīdzinot ar nevakcinētām kontroles grupām.

Ievadot Foclivia vakcīnu grūtniecēm, veselības aprūpes speciālistiem jāapsver Foclivia vakcīnas lietošanas grūtniecēm ieguvumi un iespējamie riski, ņemot vērā oficiālās rekomendācijas.

Barošana ar krūti
Nav datu par Foclivia lietošanu barošanas ar krūti periodā. Pirms Foclivia ievadīšanas barošanas ar krūti periodā ir jānovērtē potenciālie ieguvumi un riski mātei un zīdainim.

Fertilitāte
Datu par cilvēku fertilitāti nav. Pētījums ar trušu mātītēm neuzrādīja Foclivia reproduktīvo vai attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tēviņu fertilitāte pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Foclivia neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no reakcijām, kas minētas 4.8. apakšpunktā, var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

MF59C.1 adjuvantu (7,5 vai 15 mikrogrami hemaglutinīna, HA) un A/turkey/Turkey/1/2005 vai A/Vietnam/1194/2004 celmu saturošas H5N1 vakcīnas drošumu izvērtēja veselām pētāmajām personām deviņos klīniskajos pētījumos, kuros iekļāva 5055 pieaugušos, gados vecākas personas un bērnus. Piedalījās 4041 pieaugušais vecumā no 18 līdz 60 gadiem, 540 gados vecākas personas vecumā no 61 gada. Pediatriskajā populācijā 214 personas bija vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem, 167 bija vecumā no 3 līdz 8 gadiem, un 93 bija vecumā no 9 līdz 17 gadiem.

Kopumā drošuma profils bija līdzīgs pieaugušajiem, gados vecākām personām un pediatriskajā populācijā.

Klīniskajos pētījumos 383 personām, kas lietoja H1N1, H5N3 vai H9N2 celma vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja pētījumos ar H5N1.

Neatkarīgi no antigēna devas, antigēna apakštipa vai vecuma grupas lielākā daļa vietējo vai sistēmisko nevēlamo blakusparādību bija īslaicīgas, tās sākās drīz pēc vakcinācijas un bija vieglas vai vidēji smagas. Visos klīniskajos pētījumos novēroja vispārīgu tendenci samazināties lokālo nevēlamo blakusparādību biežumam pēc otrās vakcinācijas salīdzinājumā ar pirmo vakcināciju.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (59%), mialģija (34%), galvassāpes (26%), apsārtums injekcijas vietā (24%), nogurums (24%), injekcijas vietas sacietējums (21%), pietūkums injekcijas vietā (15%), drebuļi (13%) un savārgums (13%).

Gados vecākām pētāmajām personām (≥ 61 gads) visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (35%), mialģija (24%), apsārtums injekcijas vietā (17%), galvassāpes (16%), drebuļi (12%), nogurums (10%) un savārgums (10%).

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (95%), galvassāpes (61%), mialģija (60%), nogurums (41%), apsārtums injekcijas vietā (60%), injekcijas vietas sacietējums (34%), pietūkums injekcijas vietā (34%), savārgums (32%), slikta dūša (25%), svīšana (18%), drebuļi (19%), caureja (18%) un ekhimoze injekcijas vietā (16%).

Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija apsārtums injekcijas vietā (62%), aizkaitināmība (57%), jutīgums (55%), neparasta raudāšana (48%), miegainība (45%), injekcijas vietas sacietējums (38%), pietūkums injekcijas vietā (37%), izmaiņas ēšanas paradumos (36%), caureja (34%), drudzis (27%), ekhimoze injekcijas vietā (19%), vemšana (10%), svīšana (10%) un neparasta svīšana (10%).

Iepriekš paredzētās un neparedzētās blakusparādības, par kurām ziņots pēc jebkuras vakcinācijas devas (t.i., pirmās, otrās vai revakcinācijas) atbilstoši pētāmo personu vecumam, tiek uzskaitītas atbilstoši turpmāk norādītajam MedDRA biežuma iedalījumam un orgānu sistēmu klasifikācijai: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Izmaiņas ēšanas paradumos[1]	Ēstgribas zudums		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša[2], caureja[2], vemšana[2]			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Svīšana[2], neparasta svīšana[1]		Nātrene	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Artralģija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pietūkums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, jutīgums injekcijas vietā[1], injekcijas vietas sacietējums, apsārtums injekcijas vietā, ekhimoze injekcijas vietā[2], nogurums, drebuļi/trīce, savārgums, miegainība[1], aizkaitināmība[1], neparasta raudāšana[1], drudzis[3]	Hemorāģija injekcijas vietā		

[1] Ziņots tikai pediatriskiem pacientiem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem.
[2] Ziņota kā bieža blakusparādība pieaugušajiem (18–60 gadi) un gados vecākiem (≥ 61 gads).
[3] Ziņots kā ļoti bieža blakusparādība tikai pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem. Ziņots kā bieža blakusparādība pusaudžiem un pieaugušajiem vecumā no 9 līdz 60 gadiem un retāka gados vecākiem (≥ 61 gads)

Vairums šo reakciju parasti izzūd 3 dienu laikā bez ārstēšanas.

Klīniskie pētījumi īpašās pacientu grupās

Nevēlamās blakusparādības īpašās pacientu grupās tika izvērtētas divos klīniskajos pētījumos, V87_25 un V87_26, kuros bija iesaistīti pieaugušie (18-60 gadi) un gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads), veseli vai ar pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem, vai ar imūnsupresīviem stāvokļiem.

Abos pētījumos V87_25 un V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 drošums veseliem pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem atbilda drošuma datiem no iepriekšējiem klīniskajiem pētījumiem. Tomēr personām ar imūnās sistēmas traucējumiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem ziņots par nedaudz lielāku sliktas dūšas sastopamības biežumu (13,0%). Turklāt, gan pieaugušām, gan gados vecākiem cilvēkiem ar imūnās sistēmas traucējumiem vai pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem ziņots par lielāku artralģijas sastopamības biežumu (līdz 23,3%).

Šajos divos pētījumos papildus tika apkopoti dati un bija ziņots par šādām vakcīnas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ar šādu biežumu visām pētāmajām personām, kuras saņēma H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, neatkarīgi no vecuma vai veselības stāvokļa: caureja (līdz 11,9%), ēstgribas zudums (līdz 10,9%) un vemšana (līdz 1,7%). Abos pētījumos personām ar pavadošiem medicīniskiem un imūnsupresīviem stāvokļiem ziņots par biežāku caureju, ēstgribas zudumu un vemšanu, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem (neatkarīgi no vecuma).
Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem ar bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem
Klīniskajā pētījumā (pētījums V87P6) H5N1 A/Vietnam/1194/2004 vakcīna kombinācijā ar adjuvantu MF59C.1 (N=334) tika salīdzināta ar sezonālo gripas vakcīnu (N=137).

Neatkarīgi no vecuma, reaktogenitāte bija augstāka pēc pirmās devas nekā pēc otrās. Reaktogenitāte pēc trešās devas, kuru ievadīja 12 mēnešus pēc otrās devas, bija augstāka nekā pēc pirmās un otrās devas. Personu procentuālais daudzums, kurām novēroja lokālās nevēlamās reakcijas, bija augstāks lielāka vecuma grupās, galvenokārt sakarā ar lielāku sūdzību skaitu par sāpēm. Maziem bērniem visbiežāk novērotās lokālās nevēlamās reakcijas bija eritēma un sāpīgums; visbiežāk novērotās sistēmiskās nevēlamās reakcijas bija aizkaitināmība un pastiprināta raudāšana. Bērniem un pusaudžiem visbiežāk novērotā lokālā nevēlamā reakcija bija sāpes; nogurums un galvassāpes bija visbiežāk novērotās sistēmiskās nevēlamās reakcijas. Visās vecuma grupās drudža procentuālais sastopamības biežums nepārsniedza 6% pēc jebkuras devas lietošanas.

Pēcreģistrācijas uzraudzība

Nav pieejami dati par pēcreģistrācijas pieredzi ar Foclivia.

Papildus nevēlamajiem notikumiem, kas uzskaitīti klīniskajos pētījumos, tālāk norādītie nevēlamie notikumi tika ziņoti pēcreģistrācijas uzraudzībā ar H1N1v Focetria vakcīnu (licencēta lietošanai no 6 mēnešu vecuma 2009. gada gripas pandēmijas laikā, satur to pašu MF59 adjuvantu un ražota tādā pašā procesā kā Foclivia).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Limfadenopātija.

Imūnās sistēmas traucējumi
Alerģiskas reakcijas, anafilakse, ieskaitot aizdusu, bronhu spazmas, balsenes pietūkumu, kas retos gadījumos izraisīja šoku.

Nervu sistēmas traucējumi
Reibonis, miegainība, ģībonis, presinkope, neiralģija, parestēzija, krampji un neirīts.

Sirds funkcijas traucējumi
Sirdsklauves, tahikardija.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Klepus.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi
Sāpes vēderā.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Vispārējas ādas reakcijas, tajā skaitā nieze, nespecifiski izsitumi, angioedēma.

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Muskuļu vājums, sāpes ekstremitātēs.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Astēnija.

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Trombocitopēnija (dažos gadījumos atgriezenisks trombocītu skaita samazinājums mazāk nekā 5000/mm^3).

Nervu sistēmas traucējumi
Neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts un Gijēna-Barē sindroms.

Asinsvadu sistēmas traucējumi
Vaskulīts, kas var būt saistīts ar pārejošu nieru iesaistīšanos.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Daudzformu eritēma.

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

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 jebkādām 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 vakcīna, ATĶ kods: J07BB02

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pandēmijas gatavības vakcīnas satur gripas vīrusa antigēnus, kas atšķiras no tajā brīdī cirkulējošiem gripas vīrusu antigēniem. Šos antigēnus var uzskatīt par 'jauniem' antigēniem un simulēt situāciju, kurā vakcinējamai mērķa populācijai nav imunoloģiskās atmiņas. Dati, kas iegūti pētot pandēmijas

gatavības vakcīnu, tiks izmantoti par pamatu vakcinācijas stratēģijai, kas, visticamāk, tiks lietota pandēmijas vakcīnai: pandēmijas gatavības vakcīnu pētīšanas laikā iegūtie klīniskās efektivitātes un drošības dati ir būtiski pandēmijas vakcīnām.

Imūnās sistēmas atbildes reakcija pēc H5N1 vakcīnas, kas kombinēta ar MF59C.1 adjuvantu un kas satur A/Vietnam/1194/2004 vai A/turkey/Turkey/1/2005 celmu, ievadīšanas.

Pieaugušie (18–60 gadus veci)

II fāzes klīniskais pētījums (V87P1) tika veikts ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, iesaistot 312 veselus pieaugušos. Ar trīs nedēļu intervālu 156 personām tika ievadītas divas devas vakcīnas, kas saturēja 7,5 mikrogramus hemaglutinīna (HA)/devā. Imūngenitāte tika novērtēta 149 personām.

III fāzes klīniskajā pētījumā (V87P13) tika iesaistītas 2693 veselas pieaugušas personas, un 2566 personas ar trīs nedēļu intervālu saņēma divas devas H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogramus HA/devā. Imūngenitāte tika novērtēta personu apakškopā (N=197).

Trešajā klīniskajā pētījumā (V87P11) tika iesaistīti 194 pieaugušie, kas ar triju nedēļu intervālu saņēma divas devas H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogramus HA/devā. Imūngenitāte tika novērtēta 182 personām.

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielai pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004 un H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, kas noteikts, izmantojot atsevišķās radiālās hemolīzes (SRH — *Single Radial Hemolysis*) analīzi, pieaugušajiem bija šāds:

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

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

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH vidējais ģeometriskais līmenis (VĢL).

Ar mikroneitralizācijas (MN) metodi veiktās analīzes rezultāti pret A/Vietnam/1194/2004 (pētījumi V87P1 un V87P13) uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeni robežās, attiecīgi, no 67% (60–74) līdz 85% (78–90) un 65% (58–72) līdz 83% (77–89). Imūnreakcija pret vakcināciju, novērtējot ar MK analīzi, saskan ar rezultātiem, kas iegūti ar SRH analīzi.

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

Antivielu saglabāšanās pēc primārās vakcinācijas šajā populācijā tika novērtēta ar hemaglutinācijas inhibīcijas (HI), SRH un MK metodes analīzēm. Salīdzinot ar antivielu līmeni, kas sasniegts 43. dienā pēc primārās vakcinācijas grafika pabeigšanas, antivielu līmenis 202. dienā bija samazinājies par 1/5 līdz ½ no iepriekšējā līmeņa.

Gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads)

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielai pret H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu (A/Vietnam/1194/2004 un A/turkey/Turkey/1/2005) 61 gadu vecām un vecākām personām (ierobežots skaits pacientu bija vecāki par 70 gadiem; N=123), divos klīniskajos pētījumos, mērot ar SRH analīzi, bija šāds:

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

Anti-HA antiviela (SRH)	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=66	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=143
Bāzlīnijas seroloģiskais statuss	< 4 mm^2	< 4 mm^2
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	82% (70–90)	82% (75–88)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	82% (70–90)	54% (45–62)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

[a.] Vecuma diapazons 62-88 gadi; [b] Vecuma diapazons 61-68 gadi; [c] Vecuma diapazons 61-89 gadi.

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH VĢL.

MK analīzes rezultāti pret A/Vietnam/1194/2004 (pētījumi V87P1 un V87P13) uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeni attiecīgi robežās no 57% (50–64) līdz 79% (68–87) un no 55% (48–62) līdz 58% (47–69). MK analīzes rezultāti, līdzīgi kā SRH rezultāti, parādīja spēcīgu imūnreakciju gados vecāku cilvēku populācijā pēc pirmās vakcinācijas sērijas pabeigšanas.

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

Antivielu saglabāšanās pēc primārās vakcinācijas šajā populācijā, novērtējot ar HI, SRH un MK analīzēm, 202. dienā bija samazināta līdz 1/2 - 1/5, salīdzinot ar pēcvakcinācijas līmeni 43. dienā pēc primārā grafika pabeigšanas. Līdz 50% (N=33) no gados vecākiem cilvēkiem vecumā no 62 līdz 88 gadiem, kas bija imunizētas ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, pētījumā V87P1 seroprotekcija saglabājās pēc 6 mēnešiem.

Trešā (revakcinācijas) H5N1 vakcīnas kombinācijā ar MF59C.1 deva tika ievadīta 6 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas. Parādīti SRH rezultāti.

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

	Pētījums V87P, pieaugušo A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas	Pētījums V87P2, pieaugušo A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas	Pētījums V87P1, gados vecāku cilvēku A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	89% (79–95)	85% (55–98)	84% (69–94)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	83% (72–91)	69% (39–91)	63% (46–78)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH VĢL.

- <u>Atbalstoši dati par pieaugušo un gados vecāku cilvēku populācijām</u>

Divos devas meklēšanas pētījumos 80 pieaugušajiem tika ievadīta pandēmijas gatavības vakcīna ar adjuvantu (H5N3 vai H9N2). Ar trīs nedēļu intervālu tika ievadītas divas H5N3 celma (*A/Duck/Singapore/97*) vakcīnas devas, izmantojot 3 dažādas devas (7,5; 15 un 30 mikrogrami HA/devā).

Seruma paraugus pārbaudīja attiecībā pret oriģinālo H5N3 un vairākiem H5N1 izolātiem.

Seroloģiskās atbildes reakcijas, kas tika iegūtas, izmantojot SRH metodi, parādīja, ka pēc divām 7,5 mikrogramu injekcijām 100% subjektu sasniedza seroprotekciju un 100% bija notikusi serokonversija.
Tika atklāts, ka vakcīna, kurai pievienots adjuvants, inducē antivielu produkciju pret 2003. un 2004. gadā izolētajiem celmiem, kuriem novēroja vīrusa antigēna "dreifu" (*drift*), salīdzinājumā ar oriģinālajiem celmiem.

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

<u>Krusteniskā reaktivitāte</u>

H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izraisītās imūnās atbildes krusteniskā reaktivitāte pret A/turkey/Turkey/1/2005 un A/Indonesia/5/2005

Pieaugušie (18-60 gadus veci)

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

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielām pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 pēc otrās devas pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

	Anti-HA antiviela	Pētījums V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=70	Pētījums V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=60	Pētījums V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=30	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=197
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	70% (58–80)	65% (52–77)	90% (73–98)	59% (52–66)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)**	NA‡	65% (52–77)	86% (68–96)	49% (42–56)
	Serokonversijas faktors (95% TI)***	NA‡	4,51 (3,63–5,61)	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	36% (25–49)	28% (17–41)	24% (10–44)	23% (18–30)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	NA‡	28% (17–41)	21% (8–40)	19% (14–25)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	NA‡	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH VĢL.

‡ Pētījumā V87P1: sākuma stāvoklis nav pārbaudīts.

° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.

°° HI VĢL.

MN rezultāti augstāk redzamajā tabulā klīniskajos pētījumos V87P12, V87P3 un V87P13 parādīja, ka seroprotekcijas līmenis un serokonversijas līmenis pret A/turkey/Turkey/2005 ir, attiecīgi, robežās no 10% (2-27) līdz 39% (32-46) un no 10% (2-27) līdz 36% (29-43). MN rezultāti pret A/turkey/Turkey/2005 deva VĢL robežās no 1,59 līdz 2,95.

Gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads)

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 pēc otrās devas gados vecākiem cilvēkiem no ≥ 61 gada vecuma, ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

	Anti-HA antiviela	Pētījums V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=37	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=207
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	57% (39–73)	20% (18–23)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)*	NA***	48% (41–55)
	Serokonversijas faktors (95% TI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	36%(21–54)	25% (19–32)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	NA***	19% (14–25)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	NA***	1,79 (1,56–2,06)

* Noteikts, izmantojot SRH analīzi ≥ 25 mm^2.
** SRH vidējais ģeometriskais līmenis.
° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.
°° HI vidējais ģeometriskais līmenis.
*** Pētījumā V87P1: sākuma stāvoklī nav pārbaudīts.

Klīnisko pētījumu MN rezultāti augstāk redzamajā tabulā parādīja, ka seroprotekcijas līmenis pret A/turkey/Turkey/05 ir robežās no 11% (3-25) (pētījums V87P1) līdz 30% (24-37) (pētījums V87P13) un serokonversijas līmenis pētījumā V87P13 ir 25% (92-31). Pētījuma V87P13 MN rezultātu VĢL pret A/turkey/Turkey/05 bija 2,01 (1,78-2,26).

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

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

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielām pret H5N1 A/Indonesia/5/2005 un A/Vietnam/1194/2004 pēc otrās devas pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadi), ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

Anti-HA antiviela		V87P11 pieaugušie (18-60 gadi) N=182		V87P11 gados vecāki cilvēki (≥61–89 gadi)[a] N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversijas faktors (95% TI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

a. Iesaistītās populācijas faktiskais vecuma intervāls.
* Seroprotekcija: SHR laukums ≥ 25 mm^2.
** Serokonversija tika definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm^2 personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums ≤ 4 mm^2) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums > 4 mm^2) bija seropozitīvas.

*** SRH VĢL.
° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.
°° HI VĢL.

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

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

Ilglaicīgā imūnā atmiņa pēc revakcinācijas:

Viena vakcinācija ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, ierosināja augstu un ātru seroloģisko atbildi personām, kuras bija pirms 6–8 gadiem vakcinētas ar divām citas vakcīnas devām, kurai bija tāda pati zāļu forma, bet tika izmantots celms H5N3.

I fāzes klīniskajā pētījumā (V87P3) pieaugušas personas vecumā no 18 līdz 65 gadiem, kuras 6–8 gadus iepriekš saņēma pirmo vakcināciju ar 2 devām H5N3 vakcīnas/A/Duck/Singapore/97 ar MF59 adjuvantu, saņēma H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, 2 revakcinācijas devas. SRH rezultāti pēc pirmās devas, kas imitēja pirmspandēmijas pirmo vakcināciju kopā ar vienu heterologu revakcinācijas devu, atklāja 100% (74-100) seroprotekcijas un serokonversijas rādītājus un 18 reizes palielinātu SRH laukumu (VĢL).

Alternatīvi vakcinācijas grafiki

Klīniskajā pētījumā, kurā novērtēja 4 dažādus vakcinācijas grafikus, iesaistot 240 personas vecumā no 18 līdz 60 gadiem, otro devu ievadot 1, 2, 3 vai 6 nedēļas pēc H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, pirmās devas, visās vakcinācijas grafika grupās pēc trim nedēļām no 2. vakcinācijas tika sasniegti augsti antivielu līmeņi, novērtējot ar SRH. SRH seroprotekcijas līmeņi bija intervālā no 86% līdz 98%, serokonversija bija no 64% līdz 90%, un vidējais ģeometriskais līmenis no 2,92 līdz 4,57. Imūnā atbildes reakcija bija mazāka tajā grupā, kas saņēma otro devu pēc 1 nedēļas, un lielāka grupās, kuru grafikā bija garāki intervāli.

Personas ar pavadošiem medicīniskiem vai imūnsupresīviem stāvokļiem:

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imūngenitāte pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadiem) ar pavadošiem medicīniskiem (pētījums V87_25) vai imūnsupresīviem stāvokļiem (galvenokārt ar HIV inficētām personām) (pētījums V87_26) salīdzinājumā ar veseliem pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadiem) tika izvērtēta divos randomizētos III fāzes kontrolētos klīniskajos pētījumos (ar sezonālu trivalentu inaktivētu apakšvienības gripas vakcīnu ar adjuvantu MF59, kas apstiprināta lietošanai gados vecākiem cilvēkiem no 65 gadu vecuma, kā salīdzinājuma zāles). V87_25 un V87_25 pētījumā attiecīgi 96 un 67 personas bija vecākas par 70 gadiem. Abos pētījumos H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imūngenitāti pierādīja ar HI, SRH un MN analīzēm gan pēc pirmās, gan pēc otrās devas.

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

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

[a] Iesaistītās populācijas faktiskais vecuma intervāls.

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

** SRH vidējais ģeometriskais līmenis.

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

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

Abos pētījumos, V87_25 un V87_26 zemāks antivielu līmenis (mērot ar HI, SRH un MN analīzi) un samazināts seroprotekcijas līmenis pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadu vecumā) ar pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem vai imūnsupresīviem stāvokļiem liecina, ka H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 var neuzrādīt tādu pašu aizsardzības līmeni pret A/H5N1 celmu, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šie pētījumi nodrošināja ierobežotus imūngenitātes datus personām ar noteiktiem pavadošiem medicīniskiem (īpaši nieru darbības traucējumiem un perifēru sirds un asinsvadu slimību) un imūnsupresīviem stāvokļiem (īpaši transplantāta saņēmējiem un pacientiem, kuri saņem vēža ārstēšanu). Šajos pētījumos zemāks antivielu līmenis un samazināts seroprotekcijas līmenis pret homologu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 tika noteikts arī veseliem gados vecākiem cilvēkiem, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem, kaut arī iepriekšējie pētījumi liecināja par pietiekamas imūngēniskas atbildes reakcijas indukciju pret H5N1 celmiem (informāciju par gados vecākiem cilvēkiem skatīt iepriekš).

Pediatriskā populācija

aH5N1 imūngenitāte pediatriskajā populācijā tika izvērtēta pētījumos V87P6 un V87_30.

Tika veikts pētījums V87P6 ar H5N1 A/Vietnam/1194/2004 vakcīnu, kas kombinēta ar adjuvantu MF59C.1, iesaistot 471 bērnu vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Divas 7,5 mikrogramu devas tika ievadītas ar trīs nedēļu intervālu un trešā deva 12 mēnešus pēc pirmās devas. Pēc 3 nedēļām no otrās vakcinācijas (43. dienā) visās vecuma grupās (t.i., 6–35 mēneši, 3–8 gadi un 9–17 gadi) tika sasniegts augsts antivielu daudzums pret A/Vietnam/1194/2004, novērtējot ar SRH un HI analīzēm, kā parādīts tabulā zemāk.

		Bērni (6 līdz 35 mēnešus veci)	**Bērni (3 līdz 8 gadus veci)**	**Pusaudži (9 līdz 17 gadus veci)**
		N=134	**N=91**	**N=89**
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)* 43. diena	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)** 43. diena	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43. diena pret 1. dienu	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
SRH		**N=133**	**N=91**	**N=90**
	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)° 43. diena	100% (97–100)	100% (96–100)	100% (96–100)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°° 43. diena	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°° 43. diena pret 1. dienu	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija ir definēta kā HI titrs ≥ 1:40.

** Serokonversija definēta kā nenosakāms titrs līdz ≥ 1:40 vai pieaugums 4 reizes no nosakāma 1. dienas titra.

*** Ģeometriskā vidējā HI attiecība.

° Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

°° Serokonversija definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm^2 pētāmajām personām, kuras bija seronegatīvas sākumstāvoklī (1. dienas SRH laukums ≤ 4 mm^2) vai nozīmīgs (vismaz 50%) SRH laukuma pieaugums pētāmajām personām, kuras bija seropozitīvas sākumstāvoklī (1. dienas SRH laukums > 4 mm^2).

°°° Ģeometriskā vidējā SRH attiecība.

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

Pētījums V87_30 bija randomizēts, novērotājam maskēts, daudzcentru pētījums, lai noteiktu sešu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 un MF59 adjuvanta sastāva attiecības imūngenitāti. Šajā pētījumā 420 pediatriskie pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem tika iedalīti divās vecuma kohortās: vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem (N=210) un vecumā no 3 līdz 8 gadiem (N=210).

Vakcīnu ievadīja divu atsevišķu injekciju veidā ar 3 nedēļu intervālu. Antivielu līmenis pret A/turkey/Turkey/1/2005 tika noteikts, izmantojot HI un MN testus trīs nedēļas pēc otrās vakcinācijas (43. diena). Imunoloģiskā reakcija uz apstiprināto zāļu sastāvu (7,5 mikrogrami HA ar 100% MF59 adjuvantu, 0,5 ml deva) un pētījuma zāļu sastāvu, kurā antigēna saturs ir uz pusi mazāks (3,75 mikrogrami HA ar 100% MF59 adjuvantu, 0,5 ml deva), ir parādīta zemāk.

Zāļu sastāvs		**7,5 mikrogrami HA/ 100% MF59 adjuvants**		**3,75 mikrogrami HA/ 100% MF59 adjuvants**	
Vecuma grupa		**6–35 mēneši**	**3–8 gadi**	**6–35 mēneši**	**3–8 gadi**
		N=31	**N=36**	**N=36**	**N=33**
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI) * 43. diena	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)** 43. diena	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43.–1. diena	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% ar titru ≥1:40 (95% TI) 43. diena	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)** 43. diena	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43.–1. diena	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija definēta kā HI titrs ≥ 1:40.
** Serokonversija definēta kā nenosakāms titrs līdz ≥ 1:40 vai palielinājums 4 reizes no nosakāma 1. dienas titra.
*** Ģeometriskā vidējā titra attiecība.

<u>Imūngenitātes pētījumu ar Focetria H1N1v (pētījums V111_03) rezultāti</u>
Seroprotekcijas līmenis un serokonversijas līmenis, kas noteikts ar HI analīzi, un anti- HA antivielas serokonversijas faktors, kas izteikts kā HI ģeometriski vidējais koeficients, pēc Focetria vienas vai divu 7,5 mikrogramu devu ievadīšanas tika novērtēta 70 bērniem un pusaudžiem (9–17 gadus veciem), 60 bērniem (3–8 gadus veciem), 58 bērniem (12–35 mēnešus veciem) un 49 zīdaiņiem (6–11 mēnešus veciem). CHMP pieaugušajiem (18–60 gadus veciem) izvirzītie imūngenitātes kritēriji tika izpildīti visās iepriekš minētajās vecuma populācijās gan pēc pirmās, gan otrās devas ievadīšanas (gan vispārējā populācijā, gan apakšgrupā ar seronegatīviem rādītājiem sākumstadijā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Foclivia vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par aktīvo imunizāciju pret A tipa gripas vīrusa H5N1 apakštipu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Foclivia ir reģistrēta „ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka zinātnisku iemeslu dēļ nevar iegūt pilnīgu informāciju par šī medicīniskā produkta lietošanas ieguvumu un risku.
Eiropas zāļu aģentūra (EMA) pārskatīs visu pieejamo jauno informāciju katru gadu un zāļu apraksts tiks papildināts, ja nepieciešams.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos ar Foclivia un sezonālo gripas vakcīnu, kas satur adjuvantu MF59C.1, iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, lokālu panesību, kā arī toksisku ietekmi uz sieviešu fertilitāti, reproduktivitāti un attīstību (līdz zīdīšanas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds,
Kālija hlorīds,
Kālija dihidrogēnfosfāts,
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts,
Magnija hlorīda heksahidrāts,
Kalcija hlorīda dihidrāts,
Ūdens injekcijām.

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. apakšpunktā.

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

1 gads

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Ja vakcīna ir sasaldēta, izmetiet to. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml pilnšļircē (I tipa stikls) ar virzuli-aizbāzni (bromobutila gumija). Iepakojumi pa 1 vai 10 ar adatu vai bez tās. Šļircēm bez adatas ir *Luer Lock* savienošanas sistēma.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt.

Pēc sakratīšanas parasts Foclivia izskats ir pienbalta suspensija.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet suspensiju. Konstatējot daļinas un/vai neparastu izskatu, vakcīna jāiznīcina.

Izmantojot pilnšļirci bez adatas, kurai ir *Luer Lock* savienošanas sistēma, noņemiet uzgaļa vāciņu, noskrūvējot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam. Kad uzgaļa vāciņš ir noņemts, pievienojiet adatu šļircei, uzskrūvējot to pulksteņrādītāja virzienā, līdz tas nofiksējas. Kad adata ir nofiksēta vietā, noņemiet adatas aizsargu un ievadiet vakcīnu.

Neizlietoto vakcīnu vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/577/001-002
EU/1/09/577/005-006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. g. 19. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 27. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Foclivia suspensija injekcijai
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 mikrogrami** 0,5 ml devā

* kultivēts no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās.
** izteikts hemaglutinīna mikrogramos.

Adjuvants MF59C.1 satur:

Skvalēnu	9,75 miligramus;
Polisorbātu 80	1,175 miligramus;
Sorbitāna trioleātu	1,175 miligramus;
Nātrija citrātu	0,66 miligramus;
Citronskābi	0,04 miligramus.

Vakcīna atbilst PVO rekomendācijām un ES lēmumam par pandēmiju.

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijai.
Pienaini balts šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS

Gripas profilaksei oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.
Foclivia jālieto atbilstoši oficiālajām vadlīnijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas
Personām no 6 mēnešu vecuma: ievadīt 2 devas (katra 0,5 ml) ar 21 dienas intervālu.

Dati par trešo devu (revakcināciju), kas ievadīta 6 mēnešus pēc pirmās devas, ir ierobežoti (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav pieejami dati par bērniem, kas jaunāki par 6 mēnešiem.

Lietošanas veids
Vakcīnu ievada intramuskulāras injekcijas veidā, vēlams gūžas anterolaterārajā daļā zīdaiņiem vai augšdelma deltveida muskulī vecākām personām.

4.3. Kontrindikācijas

Anafilaktiskas (t.i., dzīvībai bīstamas) reakcijas anamnēzē pret jebkuru vakcīnas sastāvdaļu vai atliekvielu (olām, vistas proteīniem, ovalbumīnu, kanamicīna sulfātu, neomicīna sulfātu, formaldehīdu, hidrokortizonu un cetiltrimetilamonija bromīdu).

Tomēr pandēmijas gadījumā šīs vakcīnas ievadīšana var būt pamatota personām ar anafilaksi anamnēzē (kā noteikts augstāk), ja nepieciešamības gadījumā nekavējoties ir pieejams reanimācijas aprīkojums. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Jāievēro piesardzība ievadot šo vakcīnu cilvēkiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām sastāvdaļām un pret atliekvielām (olām, vistas proteīniem, ovalbumīnu, kanamicīna sulfātu, neomicīna sulfātu, formaldehīdu, hidrokortizonu un cetiltrimetilamonija bromīdu).

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

Ja pandēmijas situācija atļauj, imunizācija jāatliek pacientiem ar febrīlām slimībām līdz drudža izzušanai.

Personām ar imūnās sistēmas traucējumiem
Personām ar imūnās sistēmas traucējumiem neatkarīgi no tā, vai tie ir no imūnsupresīvas terapijas, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai citu cēloņu dēļ, var būs samazināta imūnās atbildes reakcija uz aktīvu imunizāciju.

Nekādā gadījumā vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Nav datu par Foclivia ievadīšanu subkutāni. Veselības aprūpes speciālistam ir jānovērtē ieguvumi un potenciālie riski, ievadot vakcīnu personām ar trombocitopēniju vai jebkādu asinsreces traucējumu, kad intramuskulāra injekcija ir kontrindicēta, ja vien potenciālais ieguvums neatsver asiņošanas risku.

Aizsardzība pret gripu
A gripai (H5N1) nav pierādīta aizsardzības imūnā korelācija.
Visiem vakcīnas saņēmējiem var neveidoties aizsargājoša imūnā atbildes reakcija.

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

Nav datu par lietošanas drošumu, imūngenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu Foclivia un citu H5N1 monovalento vakcīnu savstarpēju aizstājamību.

Dati par Foclivia izmantošanu nav pieejami, bet ir saņemti ziņojumi par krampju (ar un bez drudža) gadījumiem ar Focetria, H1N1 pandēmijas vakcīnu ar adjuvantu MF59.1, kas ir līdzīga Foclivia, vakcinētiem pacientiem.

Vairums febrīlo krampju gadījumu tika konstatēti pediatrijas pacientiem. Daži gadījumi tika novēroti pacientiem ar epilepsiju anamnēzē. Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem, kas cieš no epilepsijas, un ārstiem ir jāinformē pacienti (vai vecāki) par iespējamo krampju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc jebkuras vakcinācijas vai pat pirms tās kā psihogēna reakcija pret injekciju ar adatu var rasties īslaicīgs samaņas zudums (ģībonis). Vienlaikus var būt vairākas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas ekstremitāšu kustības atlabšanas laikā. Svarīgi, lai procedūra notiktu vietā, kur var izvairīties no savainojumiem samaņas zaudēšanas gadījumā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Nātrijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Kālijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol kālija (39 mg) katrā devā – būtībā tās ir "kāliju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Foclivia var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālajām gripas vakcīnām bez adjuvanta, un imunizācija jāveic katru vakcīnu ievadot citā ekstremitātē.

Nav datu par Foclivia ievadīšanu vienlaicīgi ar vakcīnām, kas nav sezonālas gripas vakcīnas bez adjuvanta. Ja tiek apsvērta vienlaicīga ievadīšana ar citu vakcīnu, imunizācija jāveic, katru vakcīnu ievadot citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties nevēlamo blakusparādību intensitāte.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Dati par sievietēm, kam iestājusies grūtniecība klīnisko pētījumu laikā ar Foclivia vai līdzīgām pandēmijas vakcīnām ar MF59C.1 adjuvantu, ir ierobežoti, lai sniegtu informāciju par riskiem, kas saistīti ar vakcīnas lietošanu grūtniecības laikā.

Tomēr, ir aprēķināts, ka 2009 H1N1 pandēmijas laikā vairāk nekā 90000 sieviešu grūtniecības laikā saņēma vakcīnu Focetria (H1N1 pandēmijas vakcīna, kas ir līdzīga Foclivia), kas satur tādu pašu MF59C.1 dadzumu kā Foclivia. Pēcreģistrācijas periodā saņemtie spontānie ziņojumi par blakusparādībām un intervences pētījuma dati neliecina par tiešu vai netiešu Focetria kaitīgu ietekmi uz grūtniecību. Turklāt divos lielos novērošanas pētījumos, kas tika organizēti Focetria lietošanas drošuma grūtniecības laikā novērtēšanai, starp gandrīz 10 000 vakcinētām grūtniecēm un viņu pēcnācējiem netika konstatēts gestācijas cukura diabēta, preeklampsijas, abortu, nedzīvi dzimušu bērnu, maza dzimšanas svara, priekšlaicīgu dzemdību, jaundzimušo nāves gadījumu un iedzimtu anomāliju skaita pieaugums, salīdzinot ar nevakcinētām kontroles grupām.

Ievadot Foclivia vakcīnu grūtniecēm, veselības aprūpes speciālistiem jāapsver Foclivia vakcīnas lietošanas grūtniecēm ieguvumi un iespējamie riski, ņemot vērā oficiālās rekomendācijas.

Barošana ar krūti
Nav datu par Foclivia lietošanu barošanas ar krūti periodā. Pirms Foclivia ievadīšanas barošanas ar krūti periodā ir jānovērtē potenciālie ieguvumi un riski mātei un zīdainim.

Fertilitāte
Datu par cilvēku fertilitāti nav. Pētījums ar trušu mātītēm neuzrādīja Foclivia reproduktīvo vai attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tēviņu fertilitāte pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Foclivia neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no reakcijām, kas minētas 4.8. apakšpunktā, var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

MF59C.1 adjuvantu (7,5 vai 15 mikrograms hemaglutinīna, HA) un A/turkey/Turkey/1/2005 vai A/Vietnam/1194/2004 celmu saturošas H5N1 vakcīnas drošumu izvērtēja veselām pētāmajām personām deviņos klīniskajos pētījumos, kuros iekļāva 5055 pieaugušos, gados vecākus cilvēkus un bērnus. Piedalījās 4041 pieaugušais vecumā no 18 līdz 60 gadiem, 540 gados vecākas personas vecumā no 61 gada. Pediatriskajā populācijā 214 personas bija vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem, 167 bija vecumā no 3 līdz 8 gadiem, un 93 bija vecumā no 9 līdz 17 gadiem.

Kopumā drošuma profils bija līdzīgs pieaugušajiem, gados vecākām personām un pediatriskajā populācijā.

Drošuma profils klīniskajos pētījumos, kuros izmantoja H5N1 vakcīnu, kas saturēja A/turkey/Turkey/1/2005 vai A/Vietnam/1194/2004 celmu, bija salīdzināms. Klīniskajos pētījumos 838 personām, kas lietoja H1N1, H5N3 vai H9N2 celma vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja pētījumos ar H5N1.

Neatkarīgi no antigēna devas, antigēna apakštipa vai vecuma grupas lielākā daļa vietējo vai sistēmisko nevēlamo blakusparādību bija īslaicīgas, tās sākās drīz pēc vakcinācijas un bija vieglas vai vidēji smagas. Visos klīniskajos pētījumos novēroja vispārīgu tendenci samazināties lokālo nevēlamo blakusparādību biežumam pēc otrās vakcinācijas salīdzinājumā ar pirmo vakcināciju.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (59%), mialģija (34%), galvassāpes (26%), apsārtums injekcijas vietā (24%), nogurums (24%), injekcijas vietas sacietējums (21%), pietūkums injekcijas vietā (15%), drebuļi (13%) un savārgums (13%).

Gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gads) visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (35%), mialģija (24%), apsārtums injekcijas vietā (17%), galvassāpes (16%), drebuļi (12%), nogurums (10%) un savārgums (10%).

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (95%), galvassāpes (61%), mialģija (60%), nogurums (41%), apsārtums injekcijas vietā (60%), injekcijas vietas sacietējums (34%), pietūkums injekcijas vietā (34%), savārgums (32%), slikta dūša (25%), svīšana (18%), drebuļi (19%), caureja (18%) un ekhimoze injekcijas vietā (16%).

Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija apsārtums injekcijas vietā (62%), aizkaitināmība (57%), jutīgums (55%), neparasta raudāšana (48%), miegainība (45%), injekcijas vietas sacietējums (38%), pietūkums injekcijas vietā (37%), izmaiņas ēšanas paradumos (36%), caureja (34%), drudzis (27%), ekhimoze injekcijas vietā (19%), vemšana (10%), svīšana (10%) un neparasta svīšana (10%).

Iepriekš paredzētās un neparedzētās blakusparādības, par kurām ziņots pēc jebkuras vakcinācijas devas (t.i., pirmās, otrās vai revakcinācijas) atbilstoši pētāmo personu vecumam, tiek uzskaitīts atbilstoši turpmāk norādītajam MedDRA biežuma iedalījumam un orgānu sistēmu klasifikācijai:

ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži (≥ 1/10)**	**Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)**	**Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)**	**Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)**
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Izmaiņas ēšanas paradumos[1]	Ēstgribas zudums		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša[2], caureja[2], vemšana[2]			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Svīšana[2], neparasta svīšana[1]		Nātrene	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Artralģija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pietūkums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, jutīgums injekcijas vietā[1], injekcijas vietas sacietējums, apsārtums injekcijas vietā, ekhimoze injekcijas vietā[3], nogurums, drebuļi/trīce, savārgums, miegainība[1], aizkaitināmība[1], neparasta raudāšana[1], drudzis[4]	Hemorāģija injekcijas vietā		

[1] Ziņots tikai pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem.
[3] Ziņota kā bieža blakusparādība pieaugušajiem (18–60 gadi) un gados vecākiem (≥ 61 gads).
[4] Ziņots kā ļoti bieža blakusparādība tikai pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem. Ziņots kā bieža blakusparādība pusaudžiem un pieaugušajiem vecumā no 9 līdz 60 gadiem un retāka gados vecākiem (≥ 61 gads)

Vairums šo reakciju parasti izzūd 3 dienu laikā bez ārstēšanas.

Klīniskie pētījumi īpašās pacientu grupās

Nevēlamās blakusparādības īpašās pacientu grupās tika izvērtētas divos klīniskajos pētījumos, V87_25 un V87_26, kuros bija iesaistīti pieaugušie (18-60 gadi) un gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads), veseli vai ar pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem, vai ar imūnsupresīviem stāvokļiem.

Abos pētījumos V87_25 un V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 drošums veseliem pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem atbilda drošuma datiem no iepriekšējiem klīniskajiem pētījumiem. Tomēr personām ar imūnās sistēmas traucējumiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem ziņots par nedaudz lielāku sliktas dūšas sastopamības biežumu (13,0%). Turklāt, gan pieaugušām, gan gados vecākiem cilvēkiem ar imūnās sistēmas traucējumiem vai pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem ziņots par lielāku artralģijas sastopamības biežumu (līdz 23,3%).

Šajos divos pētījumos papildus tika apkopoti dati un bija ziņots par šādām vakcīnas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ar šādu biežumu visām pētāmajām personām, kuras saņēma H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, neatkarīgi no vecuma vai veselības stāvokļa: caureja (līdz 11,9%), ēstgribas zudums (līdz 10,9%) un vemšana (līdz 1,7%). Abos pētījumos personām ar pavadošiem medicīniskiem un imūnsupresīviem stāvokļiem ziņots par biežāku caureju, ēstgribas zudumu un vemšanu, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem (neatkarīgi no vecuma).

Pēcreģistrācijas uzraudzība

Nav pieejami dati par pēcreģistrācijas pieredzi ar Foclivia.

Papildus nevēlamajiem notikumiem, kas uzskaitīti klīniskajos pētījumos, tālāk norādītie nevēlamie notikumi tika ziņoti pēcreģistrācijas uzraudzībā ar H1N1v vakcīnu (licencēta lietošanai no 6 mēnešu vecuma 2009. gada gripas pandēmijā, satur to pašu MF59 adjuvantu un ražota tādā pašā procesā kā Foclivia).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Limfadenopātija.

Imūnās sistēmas traucējumi
Alerģiskas reakcijas, anafilakse, ieskaitot aizdusu, bronhu spazmas, balsenes pietūkumu, kas retos gadījumos izraisīja šoku.

Nervu sistēmas traucējumi
Reibonis, miegainība, ģībonis, presinkope, neiralģija, parestēzija, krampji un neirīts.

Sirds funkcijas traucējumi
Sirdsklauves, tahikardija.
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Klepus.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi
Sāpes vēderā.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Vispārējas ādas reakcijas, tajā skaitā nieze, nespecifiski izsitumi, angioedēma.

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Muskuļu vājums, sāpes ekstremitātēs.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Astēnija.

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Trombocitopēnija (dažos gadījumos atgriezenisks trombocītu skaita samazinājums mazāk nekā 5000/mm³).

Nervu sistēmas traucējumi
Neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts un Gijēna-Barē sindroms.

Asinsvadu sistēmas traucējumi
Vaskulīts, kas var būt saistīts ar pārejošu nieru iesaistīšanos.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Daudzformu eritēma.

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

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 jebkādām 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 vakcīna, ATĶ kods: J07BB02

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pandēmijas gatavības vakcīnas satur gripas vīrusa antigēnus, kas atšķiras no tajā brīdī cirkulējošiem gripas vīrusu antigēniem. Šos antigēnus var uzskatīt par 'jauniem' antigēniem un simulēt situāciju, kurā vakcinējamai mērķa populācijai nav imunoloģiskās atmiņas. Dati, kas iegūti pētot pandēmijas gatavības vakcīnu, tiks izmantoti par pamatu vakcinācijas stratēģijai, kas, visticamāk, tiks lietota pandēmijas vakcīnai: pandēmijas gatavības vakcīnu pētīšanas laikā iegūtie klīniskās efektivitātes un drošības dati ir būtiski pandēmijas vakcīnām.

Imūnās sistēmas atbildes reakcija pēc H5N1 vakcīnas, kas kombinēta ar MF59C.1 adjuvantu un kas satur A/Vietnam/1194/2004 vai A/turkey/Turkey/1/2005 celmu, ievadīšanas.

Pieaugušie (18–60 gadus veci)

II fāzes klīniskais pētījums (V87P1) tika veikts ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, iesaistot 312 veselus pieaugušos. Ar trīs nedēļu intervālu 156 personām tika ievadītas divas devas vakcīnas, kas saturēja 7,5 mikrogramus hemaglutinīna (HA)/devā. Imūngenitāte tika novērtēta 149 personām.

III fāzes klīniskajā pētījumā (V87P13) tika iesaistītas 2693 veselas pieaugušas personas, un 2566 personas ar trīs nedēļu intervālu saņēma divas devas H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogramus HA/devā. Imūngenitāte tika novērtēta personu apakškopā (N=197).

Trešajā klīniskajā pētījumā (V87P11) tika iesaistīti 194 pieaugušie, kas ar triju nedēļu intervālu saņēma divas devas H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogramus HA/devā. Imūngenitāte tika novērtēta 182 personām.

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielai pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004 un H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, kas noteikts, izmantojot atsevišķās radiālās hemolīzes (SRH — *Single Radial Hemolysis)* analīzi, pieaugušajiem bija šāds:

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

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

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH vidējais ģeometriskais līmenis (VĢL).

Ar mikroneitralizācijas (MN) metodi veiktās analīzes rezultāti pret A/Vietnam/1194/2004 (pētījumi V87P1 un V87P13) uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeni robežās, attiecīgi, no 67% (60–74) līdz 85% (78–90) un 65% (58–72) līdz 83% (77–89). Imūnreakcija pret vakcināciju, novērtējot ar MK analīzi, saskan ar rezultātiem, kas iegūti ar SRH analīzi.

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

Antivielu saglabāšanās pēc primārās vakcinācijas šajā populācijā tika novērtēta ar hemaglutinācijas inhibīcijas (HI), SRH un MK metodes analīzēm. Salīdzinot ar antivielu līmeni, kas sasniegts 43. dienā pēc primārās vakcinācijas grafika pabeigšanas, antivielu līmenis 202. dienā bija samazinājies par 1/5 līdz ½ no iepriekšējā līmeņa.

Gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads)

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielai pret H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu (A/Vietnam/1194/2004 un A/turkey/Turkey/1/2005) 61 gadu vecām un vecākām personām (ierobežots skaits pacientu bija vecāki par 70 gadiem; N=123), divos klīniskajos pētījumos, mērot ar SRH analīzi, bija šāds:

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

Anti-HA antiviela (SRH)	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=66	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=143
Bāzlīnijas seroloģiskais statuss	< 4 mm^2	< 4 mm^2
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	82% (70–90)	82% (75–88)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	82% (70–90)	54% (45–62)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

[a] Vecuma diapazons 62-88 gadi; [b] Vecuma diapazons 61-68 gadi; [c] Vecuma diapazons 61-89 gadi.

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH VĢL.

MK analīzes rezultāti pret A/Vietnam/1194/2004 (pētījumi V87P1 un V87P13) uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeni attiecīgi robežās no 57% (50–64) līdz 79% (68–87) un no 55% (48–62) līdz 58% (47–69). MK analīzes rezultāti, līdzīgi kā SRH rezultāti, parādīja spēcīgu imūnreakciju gados vecāku cilvēku populācijā pēc pirmās vakcinācijas sērijas pabeigšanas.

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

Antivielu saglabāšanās pēc primārās vakcinācijas šajā populācijā, novērtējot ar HI, SRH un MK analīzēm, 202. dienā bija samazināta līdz 1/2 – 1/5, salīdzinot ar pēcvakcinācijas līmeni 43. dienā pēc primārā grafika pabeigšanas. Līdz 50% (N=33) no gados vecākiem cilvēkiem vecumā no 62 līdz 88 gadiem, kas bija imunizētas ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, pētījumā V87P1 seroprotekcija saglabājās pēc 6 mēnešiem.

Trešā (revakcinācijas) H5N1 vakcīnas kombinācijā ar MF59C.1 deva tika ievadīta 6 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas. Parādīti SRH rezultāti.

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

	Pētījums V87P, pieaugušo A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas	Pētījums V87P2, pieaugušo A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas	Pētījums V87P1, gados vecāku cilvēku A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	89% (79–95)	85% (55–98)	84% (69–94)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	83% (72–91)	69% (39–91)	63% (46–78)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH VĢL.

- Atbalstoši dati par pieaugušo un gados vecāku cilvēku populācijām

Divos devas meklēšanas pētījumos 80 pieaugušajiem tika ievadīta pandēmijas gatavības vakcīna ar adjuvantu (H5N3 vai H9N2). Ar trīs nedēļu intervālu tika ievadītas divas H5N3 celma (*A/Duck/Singapore/97*) vakcīnas devas, izmantojot 3 dažādas devas (7,5; 15 un 30 mikrogrami HA/devā).

Seruma paraugus pārbaudīja attiecībā pret oriģinālo H5N3 un vairākiem H5N1 izolātiem.

Seroloģiskās atbildes reakcijas, kas tika iegūtas, izmantojot SRH metodi, parādīja, ka pēc divām 7,5 mikrogramu injekcijām 100% subjektu sasniedza seroprotekciju un 100% bija notikusi serokonversija.
Tika atklāts, ka vakcīna, kurai pievienots adjuvants, inducē antivielu produkciju pret 2003. un 2004. gadā izolētajiem celmiem, kuriem novēroja vīrusa antigēna "dreifu" (*drift*), salīdzinājumā ar oriģinālajiem celmiem.

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

Krusteniskā reaktivitāte

H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izraisītās imūnās atbildes krusteniskā reaktivitāte pret A/turkey/Turkey/1/2005 un A/Indonesia/5/2005

Pieaugušie (18-60 gadus veci)

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

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielām pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 pēc otrās devas pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

	Anti-HA antiviela	Pētījums V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dienu pēc 2. devas N=70	Pētījums V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dienu pēc 2. devas N=60	Pētījums V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dienu pēc 2. devas N=30	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dienu pēc 2. devas N=197
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	70% (58–80)	65% (52–77)	90% (73–98)	59% (52–66)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)**	NA‡	65% (52–77)	86% (68–96)	49% (42–56)
	Serokonversijas faktors (95% TI)***	NA‡	4,51 (3,63–5,61)	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	36% (25–49)	28% (17–41)	24% (10–44)	23% (18–30)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	NA‡	28% (17–41)	21% (8–40)	19% (14–25)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	NA‡	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.
** Serokonversija tika definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm^2 personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums ≤ 4 mm^2) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums > 4 mm^2) bija seropozitīvas.
*** SRH VĢL.
‡ Pētījumā V87P1: sākuma stāvoklis nav pārbaudīts.
° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.
°° HI VĢL.

MN rezultāti augstāk redzamajā tabulā klīniskajos pētījumos V87P12, V87P3 un V87P13 parādīja, ka seroprotekcijas līmenis un serokonversijas līmenis pret A/turkey/Turkey/2005 ir, attiecīgi, robežās no 10% (2-27) līdz 39% (32-46) un no 10% (2-27) līdz 36% (29-43). MN rezultāti pret A/turkey/Turkey/2005 deva VĢL robežās no 1,59 līdz 2,95.

Gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads)

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 pēc otrās devas gados vecākiem cilvēkiem no ≥ 61 gada vecuma, ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

	Anti-HA antiviela	Pētījums V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=37	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=207
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	57% (39–73)	20% (18–23)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)*	NA***	48% (41–55)
	Serokonversijas faktors (95% TI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	36%(21–54)	25% (19–32)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	NA***	19% (14–25)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	NA***	1,79 (1,56–2,06)

* Noteikts, izmantojot SRH analīzi ≥ 25 mm^2.
** SRH vidējais ģeometriskais līmenis.
° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.
°° HI vidējais ģeometriskais līmenis.
*** Pētījumā V87P1: sākuma stāvoklī nav pārbaudīts.

Klīnisko pētījumu MN rezultāti augstāk redzamajā tabulā parādīja, ka seroprotekcijas līmenis pret A/turkey/Turkey/05 ir robežās no 11% (3-25) (pētījums V87P1) līdz 30% (24-37) (pētījums V87P13) un serokonversijas līmenis pētījumā V87P13 ir 25% (92-31). Pētījuma V87P13 MN rezultātu VĢL pret A/turkey/Turkey/05 bija 2,01 (1,78-2,26).

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

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

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielām pret H5N1 A/Indonesia/5/2005 un A/Vietnam/1194/2004 pēc otrās devas pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadi), ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

Anti-HA antiviela		V87P11 pieaugušie (18-60 gadi) N=182		V87P11 gados vecāki cilvēki (≥61–89 gadi)[a] N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversijas faktors (95% TI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

a. Iesaistītās populācijas faktiskais vecuma intervāls.

* Seroprotekcija: SHR laukums ≥ 25 mm^2.
** Serokonversija tika definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm^2 personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums ≤ 4 mm^2) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums > 4 mm^2) bija seropozitīvas.
*** SRH VĢL.
° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.
°° HI VĢL.

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

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

Ilglaicīgā imūnā atmiņa pēc revakcinācijas:

Viena vakcinācija ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, ierosināja augstu un ātru seroloģisko atbildi personām, kuras bija pirms 6–8 gadiem vakcinētas ar divām citas vakcīnas devām, kurai bija tāda pati zāļu forma, bet tika izmantots celms H5N3.

I fāzes klīniskajā pētījumā (V87P3) pieaugušas personas vecumā no 18 līdz 65 gadiem, kuras 6-8 gadus iepriekš saņēma pirmo vakcināciju ar 2 devām H5N3 vakcīnas/A/Duck/Singapore/97 ar MF59 adjuvantu, saņēma H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, 2 revakcinācijas devas. SRH rezultāti pēc pirmās devas, kas imitēja pirmspandēmijas pirmo vakcināciju kopā ar vienu heterologu revakcinācijas devu, atklāja 100% (74-100) seroprotekcijas un serokonversijas rādītājus un 18 reizes palielinātu SRH laukumu (VĢL).

Alternatīvi vakcinācijas grafiki

Klīniskajā pētījumā, kurā novērtēja 4 dažādus vakcinācijas grafikus, iesaistot 240 personas vecumā no 18 līdz 60 gadiem, otro devu ievadot 1, 2, 3 vai 6 nedēļas pēc H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, pirmās devas, visās vakcinācijas grafika grupās pēc trim nedēļām no 2. vakcinācijas tika sasniegti augsti antivielu līmeņi, novērtējot ar SRH. SRH seroprotekcijas līmeņi bija intervālā no 86% līdz 98%, serokonversija bija no 64% līdz 90%, un vidējais ģeometriskais līmenis no 2,92 līdz 4,57. Imūnā atbildes reakcija bija mazāka tajā grupā, kas saņēma otro devu pēc 1 nedēļas, un lielāka grupās, kuru grafikā bija garāki intervāli.

Personas ar pavadošiem medicīniskiem vai imūnsupresīviem stāvokļiem:

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imūngenitāte pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadiem) ar pavadošiem medicīniskiem (pētījums V87_25) vai imūnsupresīviem stāvokļiem (galvenokārt ar HIV inficētām personām) (pētījums V87_26) salīdzinājumā ar veseliem pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadiem) tika izvērtēta divos randomizētos III fāzes kontrolētos klīniskajos pētījumos (ar sezonālu trivalentu inaktivētu apakšvienības gripas vakcīnu ar adjuvantu MF59, kas apstiprināta lietošanai gados vecākiem cilvēkiem no 65 gadu vecuma, kā salīdzinājuma zāles). V87_25 un V87_25 pētījumā attiecīgi 96 un 67 personas bija vecākas par 70 gadiem. Abos pētījumos H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imūngenitāti pierādīja ar HI, SRH un MN analīzēm gan pēc pirmās, gan pēc otrās devas.

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

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

[a] Iesaistītās populācijas faktiskais vecuma intervāls.

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

** SRH vidējais ģeometriskais līmenis.

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

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

Abos pētījumos, V87_25 un V87_26 zemāks antivielu līmenis (mērot ar HI, SRH un MN analīzi) un samazināts seroprotekcijas līmenis pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadu vecumā) ar pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem vai imūnsupresīviem stāvokļiem liecina, ka H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 var neuzrādīt tādu pašu aizsardzības līmeni pret A/H5N1 celmu, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šie pētījumi nodrošināja ierobežotus imūngenitātes datus personām ar noteiktiem pavadošiem medicīniskiem (īpaši nieru darbības traucējumiem un perifēru sirds un asinsvadu slimību) un imūnsupresīviem stāvokļiem (īpaši transplantāta saņēmējiem un pacientiem, kuri saņem vēža ārstēšanu). Šajos pētījumos zemāks antivielu līmenis un samazināts seroprotekcijas līmenis pret homologu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 tika noteikts arī veseliem gados vecākiem cilvēkiem, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem, kaut arī iepriekšējie pētījumi liecināja par pietiekamas imūngēniskas atbildes reakcijas indukciju pret H5N1 celmiem (informāciju par gados vecākiem cilvēkiem skatīt iepriekš).

Pediatriskā populācija

aH5N1 imūngenitāte pediatriskajā populācijā tika izvērtēta pētījumos V87P6 un V87_30.

Tika veikts pētījums V87P6 ar H5N1 A/Vietnam/1194/2004 vakcīnu, kas kombinēta ar adjuvantu MF59C.1, iesaistot 471 bērnu vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Divas 7,5 mikrogramu devas tika ievadītas ar trīs nedēļu intervālu un trešā deva 12 mēnešus pēc pirmās devas. Pēc 3 nedēļām no otrās vakcinācijas (43. dienā) visās vecuma grupās (t.i., 6–35 mēneši, 3–8 gadi un 9–17 gadi) tika sasniegts augsts antivielu daudzums pret A/Vietnam/1194/2004, novērtējot ar SRH un HI analīzēm, kā parādīts tabulā zemāk.

		Bērni (6 līdz 35 mēnešus veci)	**Bērni (3 līdz 8 gadus veci)**	**Pusaudži (9 līdz 17 gadus veci)**
		N=134	**N=91**	**N=89**
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)* 43. diena	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversijas līmenis (95% TI) 43. diena	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43. diena pret 1. dienu	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
SRH		**N=133**	**N=91**	**N=90**
	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)° 43. diena	100% (97–100)	100% (96–100)	100% (96–100)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°° 43. diena	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°° 43. diena pret 1. dienu	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija ir definēta kā HI titrs ≥ 1:40.
** Serokonversija definēta kā nenosakāms titrs līdz ≥ 1:40 vai pieaugums 4 reizes no nosakāma 1. dienas titra.
*** Ģeometriskā vidējā HI attiecība.
° Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.
°° Serokonversija definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm^2 pētāmajām personām, kuras bija seronegatīvas sākumstāvoklī (1. dienas SRH laukums ≤ 4 mm^2) vai nozīmīgs (vismaz 50%) SRH laukuma pieaugums pētāmajām personām, kuras bija seropozitīvas sākumstāvoklī (1. dienas SRH laukums > 4 mm^2).
°°° Ģeometriskā vidējā SRH attiecība.

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

Pētījums V87_30 bija randomizēts, novērotājam maskēts, daudzcentru pētījums, lai noteiktu sešu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 un MF59 adjuvanta sastāva attiecības imūngenitāti. Šajā pētījumā 420 pediatriskie pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem tika iedalīti divās vecuma kohortās: vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem (N=210) un vecumā no 3 līdz 8 gadiem (N=210).

Vakcīnu ievadīja divu atsevišķu injekciju veidā ar 3 nedēļu intervālu. Antivielu līmenis pret A/turkey/Turkey/1/2005 tika noteikts, izmantojot HI un MN testus trīs nedēļas pēc otrās vakcinācijas (43. diena). Imunoloģiskā reakcija uz apstiprināto zāļu sastāvu (7,5 mikrogrami HA ar 100% MF59 adjuvantu, 0,5 ml deva) un pētījuma sastāvu, kurā antigēna saturs ir uz pusi mazāks (3,75 mikrogrami HA ar 100% MF59 adjuvantu, 0,5 ml deva), ir parādīta zemāk.

Zāļu sastāvs		**7,5 mikrogrami HA/ 100% MF59 adjuvants**		**3,75 mikrogrami HA/ 100% MF59 adjuvants**	
Vecuma grupa		**6–35 mēneši**	**3–8 gadi**	**6–35 mēneši**	**3–8 gadi**
		N=31	**N=36**	**N=36**	**N=33**
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI) * 43. diena	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)** 43. diena	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43.–1. diena	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% ar titru ≥1:40 (95% TI) 43. diena	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)** 43. diena	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43.–1. diena	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija definēta kā HI titrs ≥ 1:40.
** Serokonversija definēta kā nenosakāms titrs līdz ≥ 1:40 vai palielinājums 4 reizes no nosakāma 1. dienas titra.
*** Ģeometriskā vidējā titra attiecība.

<u>Imūngenitātes pētījumu ar Focetria H1N1v (pētījums V111_03) rezultāti</u>
Seroprotekcijas līmenis un serokonversijas līmenis, kas noteikts ar HI analīzi, un anti- HA antivielas serokonversijas faktors, kas izteikts kā HI ģeometriski vidējais koeficients, pēc Focetria vienas vai divu 7,5 mikrogramu devu ievadīšanas tika novērtēta 70 bērniem un pusaudžiem (9–17 gadus veciem), 60 bērniem (3–8 gadus veciem), 58 bērniem (12–35 mēnešus veciem) un 49 zīdaiņiem (6–11 mēnešus veciem). CHMP pieaugušajiem (18–60 gadus veciem) izvirzītie imūngenitātes kritēriji tika izpildīti visās iepriekš minētajās vecuma populācijās gan pēc pirmās, gan otrās devas ievadīšanas (gan vispārējā populācijā, gan apakšgrupā ar seronegatīviem rādītājiem sākumstadijā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Foclivia vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par aktīvo imunizāciju pret A tipa gripas vīrusa H5N1 apakštipu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Foclivia ir reģistrēta „ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka zinātnisku iemeslu dēļ nevar iegūt pilnīgu informāciju par šī medicīniskā produkta lietošanas ieguvumu un risku. Eiropas zāļu aģentūra (EMA) pārskatīs visu pieejamo jauno informāciju katru gadu un zāļu apraksts tiks papildināts, ja nepieciešams.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos ar Foclivia un sezonālo gripas vakcīnu, kas satur adjuvantu MF59C.1, iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, lokālu panesību, kā arī toksisku ietekmi uz sieviešu fertilitāti, reproduktivitāti un attīstību (līdz zīdīšanas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds,
Kālija hlorīds,
Kālija dihidrogēnfosfāts,
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts,
Magnija hlorīda heksahidrāts,
Kalcija hlorīda dihidrāts,
Ūdens injekcijām.

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. apakšpunktā.

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

1 gads

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Ja vakcīna ir sasaldēta, izmetiet to. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml vienas devas flakonā (I tipa stikls) ar aizbāzni (halobutila gumija). Iepakojumi pa 10.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt.
Pēc sakratīšanas parasts Foclivia izskats ir pienbalta suspensija.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet suspensiju. Konstatējot daļinas un/vai neparastu izskatu, vakcīna jāiznīcina.

Neizlietoto vakcīnu vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/577/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 19. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 27. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Foclivia suspensija injekcijai daudzdevu konteinerā
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 mikrogrami** 0,5 ml devā

* kultivēts no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās.
** izteikts hemaglutinīna mikrogramos.

Adjuvants MF59C.1 satur:

Skvalēnu	9,75 miligramus;
Polisorbātu 80	1,175 miligramus;
Sorbitāna trioleātu	1,175 miligramus;
Nātrija citrātu	0,66 miligramus;
Citronskābi	0,04 miligramus.

Palīgvielas:

tiomersāls	0,05 miligrami.

Šis ir daudzdevu konteiners. Lai iegūtu informāciju par devu skaitu flakonā, skatīt 6.5. apakšpunktu.

Vakcīna atbilst PVO rekomendācijām un ES lēmumam par pandēmiju.

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijai.
Pienaini balts šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS

Gripas profilaksei oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.
Foclivia jālieto atbilstoši oficiālajām vadlīnijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas
Personām no 6 mēnešu vecuma: ievadīt 2 devas (katra 0,5 ml) ar 21 dienas intervālu.

Dati par trešo devu (revakcināciju), kas ievadīta 6 mēnešus pēc pirmās devas, ir ierobežoti (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Nav pieejami dati par bērniem, kas jaunāki par 6 mēnešiem.

Lietošanas veids
Vakcīnu ievada intramuskulāras injekcijas veidā, vēlams gūžas anterolaterārajā daļā zīdaiņiem vai augšdelma deltveida muskulī vecākām personām.

4.3. Kontrindikācijas

Anafilaktiskas (t.i., dzīvībai bīstamas) reakcijas anamnēzē pret jebkuru vakcīnas sastāvdaļu vai atliekvielu (olām, vistas proteīniem, ovalbumīnu, kanamicīna sulfātu, neomicīna sulfātu, formaldehīdu, hidrokortizonu un cetiltrimetilamonija bromīdu).

Tomēr pandēmijas gadījumā šīs vakcīnas ievadīšana var būt pamatota personām ar anafilaksi anamnēzē (kā noteikts augstāk), ja nepieciešamības gadījumā nekavējoties ir pieejams reanimācijas aprīkojums. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Jāievēro piesardzība ievadot šo vakcīnu cilvēkiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām sastāvdaļām, pret tiomersālu un pret atliekvielām (olām, vistas proteīniem, ovalbumīnu, kanamicīna sulfātu, neomicīna sulfātu, formaldehīdu, hidrokortizonu un cetiltrimetilamonija bromīdu).

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

Ja pandēmijas situācija atļauj, imunizācija jāatliek pacientiem ar febrīlām slimībām līdz drudža izzušanai.

Personām ar imūnās sistēmas traucējumiem
Personām ar imūnās sistēmas traucējumiem neatkarīgi no tā, vai tie ir no imūnsupresīvas terapijas, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai citu cēloņu dēļ, var būs samazināta imūnās atbildes reakcija uz aktīvu imunizāciju.

Nekādā gadījumā vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Nav datu par Foclivia ievadīšanu subkutāni. Veselības aprūpes speciālistam ir jānovērtē ieguvumi un potenciālie riski, ievadot vakcīnu personām ar trombocitopēniju vai jebkādu asinsreces traucējumu, kad intramuskulāra injekcija ir kontrindicēta, ja vien potenciālais ieguvums neatsver asiņošanas risku.

Aizsardzība pret gripu
A gripai (H5N1) nav pierādīta aizsardzības imūnā korelācija.
Visiem vakcīnas saņēmējiem var neveidoties aizsargājoša imūnā atbildes reakcija.

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

Nav datu par lietošanas drošumu, imūngenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu Foclivia un citu H5N1 monovalento vakcīnu savstarpēju aizstājamību.

Dati par Foclivia izmantošanu nav pieejami, bet ir saņemti ziņojumi par krampju (ar un bez drudža) gadījumiem ar Focetria, H1N1 pandēmijas vakcīnu ar adjuvantu MF59.1, kas ir līdzīga Foclivia, vakcinētiem pacientiem.

Vairums febrīlo krampju gadījumu tika konstatēti pediatrijas pacientiem. Daži gadījumi tika novēroti pacientiem ar epilepsiju anamnēzē. Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem, kas cieš no epilepsijas, un ārstiem ir jāinformē pacienti (vai vecāki) par iespējamo krampju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc jebkuras vakcinācijas vai pat pirms tās kā psihogēna reakcija pret injekciju ar adatu var rasties īslaicīgs samaņas zudums (ģībonis). Vienlaikus var būt vairākas neiroloģiskas pazīmes, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas ekstremitāšu kustības atlabšanas laikā. Svarīgi, lai procedūra notiktu vietā, kur var izvairīties no savainojumiem samaņas zaudēšanas gadījumā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Nātrijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Kālijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol kālija (39 mg) katrā devā – būtībā tās ir "kāliju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Foclivia var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālajām gripas vakcīnām bez adjuvanta, un imunizācija jāveic katru vakcīnu ievadot citā ekstremitātē.

Nav datu par Foclivia ievadīšanu vienlaicīgi ar vakcīnām, kas nav sezonālas gripas vakcīnas bez adjuvanta. Ja tiek apsvērta vienlaicīga ievadīšana ar citu vakcīnu, imunizācija jāveic, katru vakcīnu ievadot citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties nevēlamo blakusparādību intensitāte.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Dati par sievietēm, kam iestājusies grūtniecība klīnisko pētījumu laikā ar Foclivia vai līdzīgām pandēmijas vakcīnām ar MF59C.1 adjuvantu, ir ierobežoti, lai sniegtu informāciju par riskiem, kas saistīti ar vakcīnas lietošanu grūtniecības laikā.

Tomēr, ir aprēķināts, ka 2009 H1N1 pandēmijas laikā vairāk nekā 90000 sieviešu grūtniecības laikā saņēma vakcīnu Focetria (H1N1 pandēmijas vakcīna, kas ir līdzīga Foclivia), kas satur tādu pašu MF59C.1 dadzumu kā Foclivia. Pēcreģistrācijas periodā saņemtie spontānie ziņojumi par blakusparādībām un intervences pētījuma dati neliecina par tiešu vai netiešu Focetria kaitīgu ietekmi uz grūtniecību. Turklāt divos lielos novērošanas pētījumos, kas tika organizēti Focetria lietošanas drošuma grūtniecības laikā novērtēšanai, starp gandrīz 10 000 vakcinētām grūtniecēm un viņu pēcnācējiem netika konstatēts gestācijas cukura diabēta, preeklampsijas, abortu, nedzīvi dzimušu bērnu, maza dzimšanas svara, priekšlaicīgu dzemdību, jaundzimušo nāves gadījumu un iedzimtu anomāliju skaita pieaugums, salīdzinot ar nevakcinētām kontroles grupām.

Ievadot Foclivia vakcīnu grūtniecēm, veselības aprūpes speciālistiem jāapsver Foclivia vakcīnas lietošanas grūtniecēm ieguvumi un iespējamie riski, ņemot vērā oficiālās rekomendācijas.

Barošana ar krūti
Nav datu par Foclivia lietošanu barošanas ar krūti periodā. Pirms Foclivia ievadīšanas barošanas ar krūti periodā ir jānovērtē potenciālie ieguvumi un riski mātei un zīdainim.

Fertilitāte
Datu par cilvēku fertilitāti nav. Pētījums ar trušu mātītēm neuzrādīja Foclivia reproduktīvo vai attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tēviņu fertilitāte pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Foclivia neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no reakcijām, kas minētas 4.8. apakšpunktā, var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

MF59C.1 adjuvantu (7,5 vai 15 mikrograms hemaglutinīna, HA) un A/turkey/Turkey/1/2005 vai A/Vietnam/1194/2004 celmu saturošas H5N1 vakcīnas drošumu izvērtēja veselām pētāmajām personām deviņos klīniskajos pētījumos, kuros iekļāva 5055 pieaugušos, gados vecākus cilvēkus un bērnus. Piedalījās 4041 pieaugušais vecumā no 18 līdz 60 gadiem, 540 gados vecākus cilvēkus vecumā no 61 gada. Pediatriskajā populācijā 214 personas bija vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem, 167 bija vecumā no 3 līdz 8 gadiem, un 93 bija vecumā no 9 līdz 17 gadiem.

Kopumā drošuma profils bija līdzīgs pieaugušajiem, gados vecākām personām un pediatriskajā populācijā.

Klīniskajos pētījumos 383 personām, kas lietoja H1N1, H5N3 vai H9N2 celma vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja pētījumos ar H5N1.

Neatkarīgi no antigēna devas, antigēna apakštipa vai vecuma grupas lielākā daļa vietējo vai sistēmisko nevēlamo blakusparādību bija īslaicīgas, tās sākās drīz pēc vakcinācijas un bija vieglas vai vidēji smagasVisos klīniskajos pētījumos novēroja vispārīgu tendenci samazināties lokālo nevēlamo blakusparādību biežumam pēc otrās vakcinācijas salīdzinājumā ar pirmo vakcināciju.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (59%), mialģija (34%), galvassāpes (26%), apsārtums injekcijas vietā (24%), nogurums (24%), injekcijas vietas sacietējums (21%), pietūkums injekcijas vietā (15%), drebuļi (13%) un savārgums (13%).

Gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gads) visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (35%), mialģija (24%), apsārtums injekcijas vietā (17%), galvassāpes (16%), drebuļi (12%), nogurums (10%) un savārgums (10%).

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (95%), galvassāpes (61%), mialģija (60%), nogurums (41%), apsārtums injekcijas vietā (60%), injekcijas vietas sacietējums (34%), pietūkums injekcijas vietā (34%), savārgums (32%), slikta dūša (25%), svīšana (18%), drebuļi (19%), caureja (18%) un ekhimoze injekcijas vietā (16%).

Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem visbiežāk ziņotās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības bija apsārtums injekcijas vietā (62%), aizkaitināmība (57%), jutīgums (55%), neparasta raudāšana (48%), miegainība (45%), injekcijas vietas sacietējums (38%), pietūkums injekcijas vietā (37%), izmaiņas ēšanas paradumos (36%), caureja (34%), drudzis (27%), ekhimoze injekcijas vietā (19%), vemšana (10%), svīšana (10%) un neparasta svīšana (10%).

Iepriekš paredzētās un neparedzētās blakusparādības, par kurām ziņots pēc jebkuras vakcinācijas devas (t.i., pirmās, otrās vai revakcinācijas) atbilstoši pētāmo personu vecumam, tiek uzskaitīts atbilstoši turpmāk norādītajam MedDRA biežuma iedalījumam un orgānu sistēmu klasifikācijai: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži (≥ 1/10)**	**Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)**	**Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)**	**Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)**
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Izmaiņas ēšanas paradumos[1]	Ēstgribas zudums		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša[2], caureja[2], vemšana[2]			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Svīšana[2], neparasta svīšana[1]		Nātrene	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Artralģija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pietūkums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, jutīgums injekcijas vietā[1], injekcijas vietas sacietējums, apsārtums injekcijas vietā, ekhimoze injekcijas vietā[3], nogurums, drebuļi/trīce, savārgums, miegainība[1], aizkaitināmība[1], neparasta raudāšana[1], drudzis[4]	Hemorāģija injekcijas vietā		

[1] Ziņots tikai pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem.
[3] Ziņota kā bieža blakusparādība pieaugušajiem (18–60 gadi) un gados vecākiem (≥ 61 gads).

[4] Ziņots kā ļoti bieža blakusparādība tikai pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem. Ziņots kā bieža blakusparādība pusaudžiem un pieaugušajiem vecumā no 9 līdz 60 gadiem un retāka gados vecākiem (≥ 61 gads)

Vairums šo reakciju parasti izzūd 3 dienu laikā bez ārstēšanas.

Klīniskie pētījumi īpašās pacientu grupās

Nevēlamās blakusparādības īpašās pacientu grupās tika izvērtētas divos klīniskajos pētījumos, V87_25 un V87_26, kuros bija iesaistīti pieaugušie (18-60 gadi) un gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads), veseli vai ar pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem, vai ar imūnsupresīviem stāvokļiem.

Abos pētījumos V87_25 un V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 drošums veseliem pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem atbilda drošuma datiem no iepriekšējiem klīniskajiem pētījumiem. Tomēr personām ar imūnās sistēmas traucējumiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem ziņots par nedaudz lielāku sliktas dūšas sastopamības biežumu (13,0%). Turklāt, gan pieaugušām, gan gados vecākiem cilvēkiem ar imūnās sistēmas traucējumiem vai pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem ziņots par lielāku artralģijas sastopamības biežumu (līdz 23,3%).

Šajos divos pētījumos papildus tika apkopoti dati un bija ziņots par šādām vakcīnas izraisītām nevēlamām blakusparādībām ar šādu biežumu visām pētāmajām personām, kuras saņēma H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, neatkarīgi no vecuma vai veselības stāvokļa: caureja (līdz 11,9%), ēstgribas zudums (līdz 10,9%) un vemšana (līdz 1,7%). Abos pētījumos personām ar pavadošiem medicīniskiem un imūnsupresīviem stāvokļiem ziņots par biežāku caureju, ēstgribas zudumu un vemšanu, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem (neatkarīgi no vecuma).

Pēcreģistrācijas uzraudzība

Nav pieejami dati par pēcreģistrācijas pieredzi ar Foclivia.

Papildus nevēlamajiem notikumiem, kas uzskaitīti klīniskajos pētījumos, tālāk norādītie nevēlamie notikumi tika ziņoti pēcreģistrācijas uzraudzībā ar H1N1v vakcīnu (licencēta lietošanai no 6 mēnešu vecuma 2009. gada gripas pandēmijā, satur to pašu MF59 adjuvantu un ražota tādā pašā procesā kā Foclivia).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Limfadenopātija.

Imūnās sistēmas traucējumi
Alerģiskas reakcijas, anafilakse, ieskaitot aizdusu, bronhu spazmas, balsenes pietūkumu, kas retos gadījumos izraisīja šoku.

Nervu sistēmas traucējumi
Reibonis, miegainība, ģībonis, presinkope, neiralģija, parestēzija, krampji un neirīts.

Sirds funkcijas traucējumi
Sirdsklauves, tahikardija.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Klepus.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi
Sāpes vēderā.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Vispārējas ādas reakcijas, tajā skaitā nieze, nespecifiski izsitumi, angioedēma.

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Muskuļu vājums, sāpes ekstremitātēs.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Astēnija.

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Trombocitopēnija (dažos gadījumos atgriezenisks trombocītu skaita samazinājums mazāk nekā 5000/mm³).

Nervu sistēmas traucējumi
Neiroloģiski traucējumi, piemēram, encefalomielīts un Gijēna-Barē sindroms.

Asinsvadu sistēmas traucējumi
Vaskulīts, kas var būt saistīts ar pārejošu nieru iesaistīšanos.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Daudzformu eritēma.

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

Šīs zāles kā konservantu satur tiomersālu (organiskā dzīvsudraba sastāvdaļa) un tādēļ iespējama alerģiskas reakcijas attīstība (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 jebkādām 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 vakcīna, ATĶ kods: J07BB02

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pandēmijas gatavības vakcīnas satur gripas vīrusa antigēnus, kas atšķiras no tajā brīdī cirkulējošiem gripas vīrusu antigēniem. Šos antigēnus var uzskatīt par ‘jauniem’ antigēniem un simulēt situāciju, kurā vakcinējamai mērķa populācijai nav imunoloģiskās atmiņas. Dati, kas iegūti pētot pandēmijas gatavības vakcīnu, tiks izmantoti par pamatu vakcinācijas stratēģijai, kas, visticamāk, tiks lietota pandēmijas vakcīnai: pandēmijas gatavības vakcīnu pētīšanas laikā iegūtie klīniskās efektivitātes un drošības dati ir būtiski pandēmijas vakcīnām.

Imūnās sistēmas atbildes reakcija pēc H5N1 vakcīnas, kas kombinēta ar MF59C.1 adjuvantu un kas satur A/Vietnam/1194/2004 vai A/turkey/Turkey/1/2005 celmu, ievadīšanas.

Pieaugušie (18–60 gadus veci)

II fāzes klīniskais pētījums (V87P1) tika veikts ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, iesaistot 312 veselus pieaugušos. Ar trīs nedēļu intervālu 156 personām tika ievadītas divas devas vakcīnas, kas saturēja 7,5 mikrogramus hemaglutinīna (HA)/devā. Imūngenitāte tika novērtēta 149 personām.

III fāzes klīniskajā pētījumā (V87P13) tika iesaistītas 2693 veselas pieaugušas personas, un 2566 personas ar trīs nedēļu intervālu saņēma divas devas H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogramus HA/devā. Imūngenitāte tika novērtēta personu apakškopā (N=197).

Trešajā klīniskajā pētījumā (V87P11) tika iesaistīti 194 pieaugušie, kas ar triju nedēļu intervālu saņēma divas devas H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogramus HA/devā. Imūngenitāte tika novērtēta 182 personām.

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielai pret H5N1 A/Vietnam/1194/2004 un H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, kas noteikts, izmantojot atsevišķās radiālās hemolīzes (SRH — *Single Radial Hemolysis)* analīzi, pieaugušajiem bija šāds:

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

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

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH vidējais ģeometriskais līmenis (VĢL).

Ar mikroneitralizācijas (MN) metodi veiktās analīzes rezultāti pret A/Vietnam/1194/2004 (pētījumi V87P1 un V87P13) uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeni robežās, attiecīgi, no 67% (60–74) līdz 85% (78–90) un 65% (58–72) līdz 83% (77–89). Imūnreakcija pret vakcināciju, novērtējot ar MK analīzi, saskan ar rezultātiem, kas iegūti ar SRH analīzi.

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

Antivielu saglabāšanās pēc primārās vakcinācijas šajā populācijā tika novērtēta ar hemaglutinācijas inhibīcijas (HI), SRH un MK metodes analīzēm. Salīdzinot ar antivielu līmeni, kas sasniegts 43. dienā pēc primārās vakcinācijas grafika pabeigšanas, antivielu līmenis 202. dienā bija samazinājies par 1/5 līdz ½ no iepriekšējā līmeņa.

Gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads)

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielai pret H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu (A/Vietnam/1194/2004 un A/turkey/Turkey/1/2005) 61 gadu vecām un vecākām personām (ierobežots skaits pacientu bija vecāki par 70 gadiem; N=123), divos klīniskajos pētījumos, mērot ar SRH analīzi, bija šāds:

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

Anti-HA antiviela (SRH)	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=66	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=143
Bāzlīnijas seroloģiskais statuss	< 4 mm^2	< 4 mm^2
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	82% (70–90)	82% (75–88)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	82% (70–90)	54% (45–62)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

a. Vecuma diapazons 62-88 gadi; b Vecuma diapazons 61-68 gadi; c Vecuma diapazons 61-89 gadi.

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH VĢL.

MK analīzes rezultāti pret A/Vietnam/1194/2004 (pētījumi V87P1 un V87P13) uzrāda seroprotekcijas un serokonversijas līmeni attiecīgi robežās no 57% (50–64) līdz 79% (68–87) un no 55% (48–62) līdz 58% (47–69). MK analīzes rezultāti, līdzīgi kā SRH rezultāti, parādīja spēcīgu imūnreakciju gados vecāku cilvēku populācijā pēc pirmās vakcinācijas sērijas pabeigšanas.

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

Antivielu saglabāšanās pēc primārās vakcinācijas šajā populācijā, novērtējot ar HI, SRH un MK analīzēm, 202. dienā bija samazināta līdz 1/2 – 1/5, salīdzinot ar pēcvakcinācijas līmeni 43. dienā pēc primārā grafika pabeigšanas. Līdz 50% (N=33) no gados vecākiem cilvēkiem vecumā no 62 līdz

88 gadiem, kas bija imunizētas ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, pētījumā V87P1 seroprotekcija saglabājās pēc 6 mēnešiem.

Trešā (revakcinācijas) H5N1 vakcīnas kombinācijā ar MF59C.1 deva tika ievadīta 6 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas. Parādīti SRH rezultāti.

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

	Pētījums V87P, pieaugušo A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas	Pētījums V87P2, pieaugušo A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas	Pētījums V87P1, gados vecāku cilvēku A/Vietnam/1194/2004 revakcinācija pēc 2. devas
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	89% (79–95)	85% (55–98)	84% (69–94)
Serokonversijas līmenis (95% TI)**	83% (72–91)	69% (39–91)	63% (46–78)
Serokonversijas faktors (95% TI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

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

*** SRH VĢL.

- Atbalstoši dati par pieaugušo un gados vecāku cilvēku populācijām

Divos devas meklēšanas pētījumos 80 pieaugušajiem tika ievadīta pandēmijas gatavības vakcīna ar adjuvantu (H5N3 vai H9N2). Ar trīs nedēļu intervālu tika ievadītas divas H5N3 celma (*A/Duck/Singapore/97*) vakcīnas devas, izmantojot 3 dažādas devas (7,5; 15 un 30 mikrogrami HA/devā).

Seruma paraugus pārbaudīja attiecībā pret oriģinālo H5N3 un vairākiem H5N1 izolātiem.

Seroloģiskās atbildes reakcijas, kas tika iegūtas, izmantojot SRH metodi, parādīja, ka pēc divām 7,5 mikrogramu injekcijām 100% subjektu sasniedza seroprotekciju un 100% bija notikusi serokonversija. Tika atklāts, ka vakcīna, kurai pievienots adjuvants, inducē antivielu produkciju pret 2003. un 2004. gadā izolētajiem celmiem, kuriem novēroja vīrusa antigēna "dreifu" (*drift*), salīdzinājumā ar oriģinālajiem celmiem.

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

Krusteniskā reaktivitāte

H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izraisītās imūnās atbildes krusteniskā reaktivitāte pret A/turkey/Turkey/1/2005 un A/Indonesia/5/2005

Pieaugušie (18-60 gadus veci)

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

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielām pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 pēc otrās devas pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

	Anti-HA antiviela	Pētījums V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=70	Pētījums V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=60	Pētījums V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=30	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=197
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	70% (58–80)	65% (52–77)	90% (73–98)	59% (52–66)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)**	NA‡	65% (52–77)	86% (68–96)	49% (42–56)
	Serokonversijas faktors (95% TI)***	NA‡	4,51 (3,63–5,61)	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	36% (25–49)	28% (17–41)	24% (10–44)	23% (18–30)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	NA‡	28% (17–41)	21% (8–40)	19% (14–25)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	NA‡	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

* Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.
** Serokonversija tika definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm^2 personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums ≤ 4 mm^2) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums > 4 mm^2) bija seropozitīvas.
*** SRH VĢL.
‡ Pētījumā V87P1: sākuma stāvoklis nav pārbaudīts.
° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.
°° HI VĢL.

MN rezultāti augstāk redzamajā tabulā klīniskajos pētījumos V87P12, V87P3 un V87P13 parādīja, ka seroprotekcijas līmenis un serokonversijas līmenis pret A/turkey/Turkey/2005 ir, attiecīgi, robežās no 10% (2-27) līdz 39% (32-46) un no 10% (2-27) līdz 36% (29-43). MN rezultāti pret A/turkey/Turkey/2005 deva VĢL robežās no 1,59 līdz 2,95.

Gados vecāki cilvēki (≥ 61 gads)

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis* un serokonversijas faktors** anti-HA antivielām pret H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 pēc otrās devas gados vecākiem cilvēkiem no ≥ 61 gada vecuma, ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

	Anti-HA antiviela	Pētījums V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=37	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=207
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	57% (39–73)	20% (18–23)

	Anti-HA antiviela	Pētījums V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=37	Pētījums V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dienu pēc 2. devas N=207
	Serokonversijas līmenis (95% TI)*	NA***	48% (41–55)
	Serokonversijas faktors (95% TI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	36%(21–54)	25% (19–32)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	NA***	19% (14–25)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	NA***	1,79 (1,56–2,06)

* Noteikts, izmantojot SRH analīzi ≥ 25 mm^2.
** SRH vidējais ģeometriskais līmenis.
° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.
°° HI vidējais ģeometriskais līmenis.
*** Pētījumā V87P1: sākuma stāvoklī nav pārbaudīts.

Klīnisko pētījumu MN rezultāti augstāk redzamajā tabulā parādīja, ka seroprotekcijas līmenis pret A/turkey/Turkey/05 ir robežās no 11% (3-25) (pētījums V87P1) līdz 30% (24-37) (pētījums V87P13) un serokonversijas līmenis pētījumā V87P13 ir 25% (92-31). Pētījuma V87P13 MN rezultātu VĢL pret A/turkey/Turkey/05 bija 2,01 (1,78-2,26).

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

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

Seroprotekcijas līmenis*, serokonversijas līmenis** un serokonversijas faktors*** anti-HA antivielām pret H5N1 A/Indonesia/5/2005 un A/Vietnam/1194/2004 pēc otrās devas pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadi), ko noteica, izmantojot SRH un HI analīzi, bija šāds.

Anti-HA antiviela		V87P11 pieaugušie (18-60 gadi) N=182		V87P11 gados vecāki cilvēki (≥61–89 gadi)[a] N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversijas faktors (95% TI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)°	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°	4,71 (3,74–5,93)	4,25 (3,36–5,37)	2,69 (2,18–3,32)	2,8 (2,2–3,55)

a. Iesaistītās populācijas faktiskais vecuma intervāls.
* Seroprotekcija: SHR laukums ≥ 25 mm^2.

** Serokonversija tika definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm^2 personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums ≤ 4 mm^2) bija seronegatīvas, vai nozīmīga (vismaz 50%) SHR laukuma palielināšanās personām, kuras sākotnēji (1. dienā SRH laukums > 4 mm^2) bija seropozitīvas.
*** SRH VĢL.
° Noteikts, izmantojot HI analīzi ≥ 40.
°° HI VĢL.

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

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

Ilglaicīgā imūnā atmiņa pēc revakcinācijas:

Viena vakcinācija ar H5N1 vakcīnu ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, ierosināja augstu un ātru seroloģisko atbildi personām, kuras bija pirms 6–8 gadiem vakcinētas ar divām citas vakcīnas devām, kurai bija tāda pati zāļu forma, bet tika izmantots celms H5N3.

I fāzes klīniskajā pētījumā (V87P3) pieaugušas personas vecumā no 18 līdz 65 gadiem, kuras 6–8 gadus iepriekš saņēma pirmo vakcināciju ar 2 devām H5N3 vakcīnas/A/Duck/Singapore/97 ar MF59 adjuvantu, saņēma H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, 2 revakcinācijas devas. SRH rezultāti pēc pirmās devas, kas imitēja pirmspandēmijas pirmo vakcināciju kopā ar vienu heterologu revakcinācijas devu, atklāja 100% (74-100) seroprotekcijas un serokonversijas rādītājus un 18 reizes palielinātu SRH laukumu (VĢL).

Alternatīvi vakcinācijas grafiki

Klīniskajā pētījumā, kurā novērtēja 4 dažādus vakcinācijas grafikus, iesaistot 240 personas vecumā no 18 līdz 60 gadiem, otro devu ievadot 1, 2, 3 vai 6 nedēļas pēc H5N1 vakcīnas ar MF59C.1 adjuvantu, kas saturēja A/Vietnam/1194/2004, pirmās devas, visās vakcinācijas grafika grupās pēc trim nedēļām no 2. vakcinācijas tika sasniegti augsti antivielu līmeņi, novērtējot ar SRH. SRH seroprotekcijas līmeņi bija intervālā no 86% līdz 98%, serokonversija bija no 64% līdz 90%, un vidējais ģeometriskais līmenis no 2,92 līdz 4,57. Imūnā atbildes reakcija bija mazāka tajā grupā, kas saņēma otro devu pēc 1 nedēļas, un lielāka grupās, kuru grafikā bija garāki intervāli.

Personas ar pavadošiem medicīniskiem vai imūnsupresīviem stāvokļiem:

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imūngenitāte pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadiem) ar pavadošiem medicīniskiem (pētījums V87_25) vai imūnsupresīviem stāvokļiem (galvenokārt ar HIV inficētām personām) (pētījums V87_26) salīdzinājumā ar veseliem pieaugušajiem (18-60 gadi) un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadiem) tika izvērtēta divos randomizētos III fāzes kontrolētos klīniskajos pētījumos (ar sezonālu trivalentu inaktivētu apakšvienības gripas vakcīnu ar adjuvantu MF59, kas apstiprināta lietošanai gados vecākiem cilvēkiem no 65 gadu vecuma, kā salīdzinājuma zāles). V87_25 un V87_25 pētījumā attiecīgi 96 un 67 personas bija vecākas par 70 gadiem. Abos pētījumos H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imūngenitāti pierādīja ar HI, SRH un MN analīzēm gan pēc pirmās, gan pēc otrās devas.

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

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

[a] Iesaistītās populācijas faktiskais vecuma intervāls.

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

** SRH vidējais ģeometriskais līmenis.

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

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

Abos pētījumos, V87_25 un V87_26 zemāks antivielu līmenis (mērot ar HI, SRH un MN analīzi) un samazināts seroprotekcijas līmenis pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem (≥ 61 gadu vecumā) ar pavadošiem medicīniskiem stāvokļiem vai imūnsupresīviem stāvokļiem liecina, ka H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 var neuzrādīt tādu pašu aizsardzības līmeni pret A/H5N1 celmu, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šie pētījumi nodrošināja ierobežotus imūngenitātes datus personām ar noteiktiem pavadošiem medicīniskiem (īpaši nieru darbības traucējumiem un perifēru sirds un asinsvadu slimību) un imūnsupresīviem stāvokļiem (īpaši transplantāta saņēmējiem un pacientiem, kuri saņem vēža ārstēšanu). Šajos pētījumos zemāks antivielu līmenis un samazināts seroprotekcijas līmenis pret homologu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 tika noteikts arī veseliem gados vecākiem cilvēkiem, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem, kaut arī iepriekšējie pētījumi liecināja par pietiekamas imūngēniskas atbildes reakcijas indukciju pret H5N1 celmiem (informāciju par gados vecākiem cilvēkiem skatīt iepriekš).

Pediatriskā populācija

aH5N1 imūngenitāte pediatriskajā populācijā tika izvērtēta pētījumos V87P6 un V87_30.

Tika veikts pētījums V87P6 ar H5N1 A/Vietnam/1194/2004 vakcīnu, kas kombinēta ar adjuvantu MF59C.1, iesaistot 471 bērnu vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. Divas 7,5 mikrogramu devas tika ievadītas ar trīs nedēļu intervālu un trešā deva 12 mēnešus pēc pirmās devas. Pēc 3 nedēļām no otrās vakcinācijas (43. dienā) visās vecuma grupās (t.i., 6–35 mēneši, 3–8 gadi un 9–17 gadi) tika sasniegts augsts antivielu daudzums pret A/Vietnam/1194/2004, novērtējot ar SRH un HI analīzēm, kā parādīts tabulā zemāk.

		Bērni (6 līdz 35 mēnešus veci)	**Bērni (3 līdz 8 gadus veci)**	**Pusaudži (9 līdz 17 gadus veci)**
		N=134	**N=91**	**N=89**
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)* 43. diena	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)** 43. diena	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43. diena pret 1. dienu	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
SRH		**N=133**	**N=91**	**N=90**
	Seroprotekcijas līmenis (95% TI)° 43. diena	100% (97–100)	100% (96–100)	100% (96–100)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)°° 43. diena	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)
	Serokonversijas faktors (95% TI)°°° 43. diena pret 1. dienu	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija ir definēta kā HI titrs ≥ 1:40.

** Serokonversija definēta kā nenosakāms titrs līdz ≥ 1:40 vai pieaugums 4 reizes no nosakāma 1. dienas titra.

*** Ģeometriskā vidējā HI attiecība.

° Seroprotekcija: SRH laukums ≥ 25 mm^2.

°° Serokonversija definēta kā SRH laukums ≥ 25 mm^2 pētāmajām personām, kuras bija seronegatīvas sākumstāvoklī (1. dienas SRH laukums ≤ 4 mm^2) vai nozīmīgs (vismaz 50%) SRH laukuma pieaugums pētāmajām personām, kuras bija seropozitīvas sākumstāvoklī (1. dienas SRH laukums > 4 mm^2).

°°° Ģeometriskā vidējā SRH attiecība.

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

Pētījums V87_30 bija randomizēts, novērotājam maskēts, daudzcentru pētījums, lai noteiktu sešu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 un MF59 adjuvanta sastāva attiecības imūngenitāti. Šajā pētījumā 420 pediatriskie pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem tika iedalīti divās vecuma kohortās: vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem (N=210) un vecumā no 3 līdz 8 gadiem (N=210).

Vakcīnu ievadīja kā divu atsevišķu injekciju veidā ar 3 nedēļu intervālu. Antivielu līmenis pret A/turkey/Turkey/1/2005 tika noteikts, izmantojot HI un MN testus trīs nedēļas pēc otrās vakcinācijas (43. diena). Imunoloģiskā reakcija uz apstiprināto zāļu sastāvu (7,5 mikrogrami HA ar 100% MF59 adjuvantu, 0,5 ml deva) un pētījuma zāļu sastāvu, kurā antigēna saturs ir uz pusi mazāks (3,75 mikrogrami HA ar 100% MF59 adjuvantu, 0,5 ml deva) ir parādīta zemāk.

Zāļu sastāvs		**7,5 mikrogrami HA/ 100% MF59 adjuvants**		**3,75 mikrogrami HA/ 100% MF59 adjuvants**	
Vecuma grupa		**6–35 mēneši**	**3–8 gadi**	**6–35 mēneši**	**3–8 gadi**
		N=31	**N=36**	**N=36**	**N=33**
HI	Seroprotekcijas līmenis (95% TI) * 43. diena	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)** 43. diena	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43.–1. diena	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% ar titru ≥1:40 (95% TI) 43. diena	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serokonversijas līmenis (95% TI)** 43. diena	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Serokonversijas faktors (95% TI)*** 43.–1. diena	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija definēta kā HI titrs ≥ 1:40.
** Serokonversija definēta kā nenosakāms titrs līdz ≥ 1:40 vai palielinājums 4 reizes no nosakāma 1. dienas titra.
*** Ģeometriskā vidējā titra attiecība.

<u>Imūngenitātes pētījumu ar Focetria H1N1v (pētījums V111_03) rezultāti</u>
Seroprotekcijas līmenis un serokonversijas līmenis, kas noteikts ar HI analīzi, un anti- HA antivielas serokonversijas faktors, kas izteikts kā HI ģeometriski vidējais koeficients, pēc Focetria vienas vai divu 7,5 mikrogramu devu ievadīšanas tika novērtēta 70 bērniem un pusaudžiem (9–17 gadus veciem), 60 bērniem (3–8 gadus veciem), 58 bērniem (12–35 mēnešus veciem) un 49 zīdaiņiem (6–11 mēnešus veciem). CHMP pieaugušajiem (18–60 gadus veciem) izvirzītie imūngenitātes kritēriji tika izpildīti visās iepriekš minētajās vecuma populācijās gan pēc pirmās, gan otrās devas ievadīšanas (gan vispārējā populācijā, gan apakšgrupā ar seronegatīviem rādītājiem sākumstadijā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Foclivia vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par aktīvo imunizāciju pret A tipa gripas vīrusa H5N1 apakštipu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Foclivia ir reģistrēta „ārkārtas apstākļos”.

Tas nozīmē, ka zinātnisku iemeslu dēļ nevar iegūt pilnīgu informāciju par šī medicīniskā produkta lietošanas ieguvumu un risku.
Eiropas zāļu aģentūra (EMA) pārskatīs visu pieejamo jauno informāciju katru gadu un zāļu apraksts tiks papildināts, ja nepieciešams.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos ar Foclivia un sezonālo gripas vakcīnu, kas satur adjuvantu MF59C.1, iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, lokālu panesību, kā arī toksisku ietekmi uz sieviešu fertilitāti, reproduktivitāti un attīstību (līdz zīdīšanas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds,
Kālija hlorīds,
Kālija dihidrogēnfosfāts,
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts,
Magnija hlorīda heksahidrāts,
Kalcija hlorīda dihidrāts,
Tiomersāls
Ūdens injekcijām.

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. apakšpunktā.

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

1 gads

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Ja vakcīna ir sasaldēta, izmetiet to. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5,0 ml 10 devu flakonā (I tipa stikls) ar aizbāzni (halobutila gumija). Iepakojumi pa 10.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms devas (0,5 ml) ievilkšanas šļircē katru reizi viegli sakratiet daudzdevu flakonu. Pēc sakratīšanas parasts Foclivia izskats ir pienbalta suspensija.
Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet suspensiju. Konstatējot daļinas un/vai neparastu izskatu, vakcīna jāiznīcina.

Lai gan Foclivia daudzdevu flakoni satur konservantu, kas inhibē mikroorganismu augšanu, katras devas ievilkšanas laikā lietotājs ir atbildīgs par daudzdevu flakona kontaminācijas riska ierobežošanu.

Uz flakona etiķetes atzīmējiet pirmās devas ievilkšanas datumu un laiku.

Starp lietošanas reizēm turpiniet daudzdevu flakonu uzglabāt ieteicamajos apstākļos 2° – 8°C temperatūrā. Daudzdevu flakonu ieteicams izmantot 24 stundu laikā pēc pirmās devas ievilkšanas.

Pieejamie dati liecina, ka daudzdevu flakonus var izmantot maksimāli 72 stundu laikā pēc pirmās devas ievilkšanas, lai gan nav ieteicams izmantot šādu ilgstošas uzglabāšanas iespēju.

Neizlietotā vakcīna vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/577/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 19. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 27. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) 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

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

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese
Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Lielbritānija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese
Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Nīderlande

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

Foclivia drīkst ražot tikai, ja ir izplatīts oficiāls PVO/ES paziņojums par gripas pandēmiju, pie nosacījuma, ka Foclivia reģistrācijas apliecības īpašnieks ņem vērā oficiāli pasludinātās pandēmijas celmu**.**

- 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**

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

Ārpus pandēmijas perioda ir jāsaglabā normāls PSUR periodiskums, īpaši apskatot īpašas intereses nevēlamos notikumus (*adverse events of special interest* – AESI). Tajos ir jāiekļauj dati no notiekošajiem pētījumiem vai pašreizējas lietošanas, ja piemērojams, ar pandēmijas gatavības celmiem.

Pandēmijas situācijā resursi ir jākoncentrē savlaicīgam un efektīvam pandēmijas laikā lietoto gripas vakcīnu nekaitīguma profila monitoringam. Turklāt ikgadējs cikls var būt par garu, lai ļautu novērtēt vakcīnas nekaitīgumu, kuru paredzēts plaši lietot īsā laika periodā. Tāpēc ikgadējie PSUR, kas iekrīt pandēmijas periodā, tiks aizvietoti ar ikmēneša "vienkāršotiem PSUR" (S-PSUR), kam pievienots vakcīnas izplatīšanas kopsavilkums.

- Iesniegšanas biežums:

- Laika skaitīšana tiek uzsākta no pirmās pirmdienas pēc pirmās vakcīnas sērijas sūtījuma.
- Pirmais datu slēgšanas punkts ir pēc 30 dienām.
- S-PSUR jāiesniedz ziņotājam un CHMP locekļiem pēc 45 dienām.
- Ziņotāja novērtējuma ziņojums jānosūta CHMP locekļiem pēc 50 dienām.
- CHMP ziņojums jānosūta vakcīnas ražotājam pēc 55 dienām.
- Pirmajos 6 mēnešos ziņojumi jāsniedz katru mēnesi.
- Periodiskums reizi 6 mēnešos jāizskata reģistrācijas apliecības īpašniekam un (līdz-)ziņotājam *(Co-)rapporteur.*

Ja CHMP apstiprina, ka S-PSUR vairs nav vajadzīgi, ar ziņotāju saskaņotā laikā ir jāiesniedz pilns PSUR, kurā aptverts periods kopš pēdējā kārtējā PSUR datu slēgšanas punkta.

- Vienkāršotā PSUR formāts.

Šajā PSUR ir jāiekļauj tikai spontāni ziņoti dati. Ziņojumā ir jābūt iekļautām šādām apkopoto datu tabulām.

1. Pārskats par visiem spontānajiem gadījumiem pa valstīm, sakārtotiem atbilstoši ziņojuma tipam (medicīniski apstiprināti vai nemedicīniski apstiprināti) un nopietnībai, ziņojuma aptvertajā periodā un kumulatīvi.

2. Pārskats par visām spontānajām blakusparādībām pēc orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK), vēlamā termina (VT), sakārtotiem atbilstoši ziņojuma tipam (medicīniski apstiprināts vai nemedicīniski apstiprināts), un iekļaujot ziņojumu skaitu par letāliem rezultātiem, ziņojuma aptvertajā periodā un kumulatīvi.

3. Nevēlami notikumi, kas izraisījuši īpašu interesi, sakārtoti atbilstoši ziņojuma tipam (medicīniski apstiprināts vai nemedicīniski apstiprināts). AESI jādefinē šādi:

Neirīts	VT "brahiāla pleksopātija", "mononeirīts", "neirīts", "neiralģiska amiotrofija", "brahiāls radikulīts"
Krampji	šaurs SMQ "Ģeneralizētas krampju lēkmes pēc imunizācijas"
Encefalīts (encefalomielīts)	šaurs SMQ "Neinfekciozs encefalīts"
Vaskulīts	šaurs SMQ "Vaskulīts"
Gijēna-Barē sindroms (GBS)	šaurs SMQ "Gijēna-Barē (*Guillain-Barré*) sindroms"
Demielinācija	šaurs SMQ "Demielinācija" (tā kā GBS arī ir iekļauts šajā SMQ, vairāki gadījumi pārklāsies abām šīm kategorijām)
Bella paralīze	VT "sejas nerva paralīze", "faciālā parēze", "sejas nerva traucējumi", "okulofaciāla paralīze", "Bella (*Bell*) paralīze"
Imūna trombocitopēnija	ALT Trombocitopēnijas

4. Nopietnas neparedzētas blakusparādības (OSK, VT), sakārtotas atbilstoši ziņojuma tipam (medicīniski apstiprinātas vai nemedicīniski apstiprinātas), ziņojuma aptvertajā periodā un kumulatīvi.

5. Visas spontānās blakusparādības pa vecuma grupām (OSK, VT), sakārtotas atbilstoši ziņojuma tipam (medicīniski apstiprinātas vai nemedicīniski apstiprinātas), ziņojuma aptvertajā periodā un kumulatīvi.

6. Visas spontānās blakusparādības, kas novērotas grūtniecēm (OSK, VT), sakārtotas atbilstoši ziņojuma tipam (medicīniski apstiprināts vai nemedicīniski apstiprināts), ziņojuma aptvertajā periodā un kumulatīvi.

Vācot datus, jāievēro šādi principi:

- Izņemot 1. tabulu, visas tabulas jāsagatavo, pamatojoties uz reakciju skaitu (prezentētas VT līmenī, klasificētas pēc OSK), nevis pēc gadījumu skaita.
- Visas tabulas tiks sagatavotas, pamatojoties uz vispārējiem, nevis produktam specifiskiem datiem[1]. Produktam specifiskos datus var izvērtēt signālu analīzē.
- "Kumulatīvi" nozīmē: kopš vakcīnas lietošanas sākuma; notikumus, par kuriem ziņots ārpus interesējošā perioda, nedrīkst iekļaut tabulās.
- Visi nemedicīniski apstiprinātie notikumi ir tie notikumi, kas ievadīti datu bāzē līdz datu slēgšanas punktam. Tie, kuri vēl nav ievadīti, ir jāziņo nākošajā S-PSUR.
- Letālo gadījumu apraksta tabula jāsniedz kā Pielikums.

Jādod īss kopsavilkums, kurā ir izcelti validēti signāli un bažu zonas, ņemot vērā informāciju, kas radusies no uzlabotās drošuma novērošanas (*Enhanced Safety Surveillance* – ESS), kurš aprakstīts 4.5. apakšpunktā. Ja signālu skaits ir lielāks, var piešķirt prioritāti signālu analīzei un paredzēt laiku pilna signālu novērtējuma ziņojuma iesniegšanai.

Ziņojums par vakcīnas izplatīšanu

Lai kontekstuāli piesaistītu nekaitīguma ziņojumu, jāiekļauj vakcīnu izplatīšanas kopsavilkums un jāsniedz ziņas par izplatītājām vakcīnas devām:
i) ES dalībvalstīs ziņošanas perioda laikā pēc sērijas numura,
ii) ES dalībvalstīs kopā un
iii) pārējā pasaulē

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 atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts 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:

[1] Pamatojoties uz pieņēmumu, ka nozīmīgā gadījumu skaitā produkta nosaukums netiks dots.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pandēmijas laikā iesniedzējs apkopos datus par pandēmijas vakcīnas klīnisko drošību un efektivitāti un iesniegs šo informāciju *CHMP* izvērtēšanai.	Atkarībā no vakcīnas ieviešanas un pēc tās, kad sāksies pirmā pandēmija.
Pandēmijas laikā iesniedzējs veiks ESS, kā norādīts RPP.	Atkarībā no vakcīnas ieviešanas un pēc tās, kad sāksies pirmā pandēmija.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ŠĻIRCES KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Foclivia suspensija injekcijai pilnšļircē
Pandēmijas gripas vakcīna (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

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

Viena deva (0,5 ml) satur: Aktīvās vielas: Gripas vīrusa virsmas antigēni (hemaglutinīns un neiraminidāze), kultivēti no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās, adjuvants – MF59C.1, celmam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrami hemaglutinīna

Adjuvants: MF59C.1 eļļas-ūdens emulsija, kas satur skvalēnu kā eļļas fāzi, stabilizētu ar polisorbātu 80 un sorbitāna trioleātu citrāta buferī (nātrija citrāts, citronskābe).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, magnija hlorīda heksahidrāts, kalcija hlorīda dihidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijai.

1 x vienas devas (0,5 ml) pilnšļirce ar adatu
1 x vienas devas (0,5 ml) pilnšļirce bez adatas
10 x vienas devas (0,5 ml) pilnšļirces ar adatu
10 x vienas devas (0,5 ml) pilnšļirces bez adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ievadīt intramuskulāri deltveida muskulī.

Brīdinājums: Neinjicēt intravaskulāri vai intradermāli.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/577/001 1 pilnšļirce ar adatu
EU/1/09/577/002 10 pilnšļirces ar adatu
EU/1/09/577/005 1 pilnšļirce bez adatas
EU/1/09/577/006 10 pilnšļirces bez adatas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

1 DEVAS FLAKONA KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Foclivia suspensija injekcijai
Pandēmijas gripas vakcīna (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

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

Viena deva (0,5 ml) satur: Aktīvās vielas: Gripas vīrusa virsmas antigēni (hemaglutinīns un neiraminidāze), kultivēti no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās, adjuvants – MF59C.1, celmam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrami hemaglutinīna

Adjuvants: MF59C.1 eļļas-ūdens emulsija, kas satur skvalēnu kā eļļas fāzi, stabilizētu ar polisorbātu 80 un sorbitāna trioleātu citrāta buferī (nātrija citrāts, citronskābe).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, magnija hlorīda heksahidrāts, kalcija hlorīda dihidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijai.

Flakons
10 x 1 deva
1 deva (0,5 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Ievadīt intramuskulāri deltveida muskulī.

Brīdinājums: Neinjicēt intravaskulāri vai intradermāli.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/577/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

10 DEVU FLAKONA KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Foclivia suspensija injekcijai daudzdevu konteinerā
Pandēmijas gripas vakcīna (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

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

Viena deva (0,5 ml) satur: Aktīvās vielas: Gripas vīrusa virsmas antigēni (hemaglutinīns un neiraminidāze), kultivēti no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās, adjuvants – MF59C.1, celmam:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrami hemaglutinīna

Adjuvants: MF59C.1 eļļas-ūdens emulsija, kas satur skvalēnu kā eļļas fāzi, stabilizētu ar polisorbātu 80 un sorbitāna trioleātu citrāta buferī (nātrija citrāts, citronskābe).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, magnija hlorīda heksahidrāts, kalcija hlorīda dihidrāts, tiomersāls, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijai.
Flakons
10 x 10 devas
1 deva (0,5 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ievadīt intramuskulāri deltveida muskulī.

Brīdinājums: Neinjicēt intravaskulāri vai intradermāli.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/577/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

ŠĻIRCES UN 1 DEVAS FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Foclivia injekcija
Pandēmijas gripas vakcīna (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)
I.M. injekcijai deltveida muskulī

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva (0,5 ml)

6. CITA

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

10 DEVU FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Foclivia injekcija
Pandēmijas gripas vakcīna (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)
I.M. injekcijai deltveida muskulī

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml flakons, kas satur 10 devas (0,5 ml/deva)

6. CITA

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Foclivia suspensija injekcijai pilnšļircē
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

Pirms vakcīnas lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Foclivia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Foclivia lietošanas
3. Kā lietot Foclivia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Foclivia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Foclivia un kādam nolūkam to lieto

Foclivia ir vakcīna, kas paredzēta lietošanai, lai novērstu gripu oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.

Pandēmiska gripa ir gripas paveids, kas rodas ar mainīgiem intervāliem — īsākiem par 10 gadiem līdz vairākām desmitgadēm. Tā strauji izplatās visā pasaulē. Pandēmiskas gripas simptomi ir tādi paši kā "parastai" gripai, bet parasti tie izpaužas smagāk.

To lieto, lai novērstu gripu, kuru izraisa H5N1 tipa vīruss.

Ievadot vakcīnu, cilvēka organisma dabiskā aizsardzības sistēma (imūnsistēma) rada savu aizsardzību (antivielas) pret konkrēto slimību. Neviena no vakcīnas sastāvdaļām neizraisa saslimšanu ar gripu.

Līdzīgi kā visu vakcīnu gadījumā, Foclivia var nenodrošināt pilnīgu visu vakcinēto personu aizsardzību.

2. Kas Jums jāzina pirms Foclivia lietošanas

Foclivia nedrīkst lietot šādos gadījumos:
- ja Jums ir bijušas smagas alerģiskas reakcijas (t.i. dzīvībai bīstamas) pret jebkuru no Foclivia sastāvdaļām,
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret gripas vakcīnām vai kādu citu Foclivia sastāvdaļu,
- ja Jums ir alerģija pret olām, vistas olbaltumvielām, ovalbumīnu,
- ja Jums ir alerģija pret kanamicīna sulfātu vai neomicīna sulfātu (antibiotikas), hidrokortizonu, formaldehīdu, cetiltrimetilamonija bromīdu (CRAB);
    - ja Jums ir bijušas alerģisku reakciju pazīmes, tostarp, niezoši ādas izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles pietūkums.
    - Taču pandēmijas gadījumā, iespējams, ka Jums tomēr tiek ievadīta vakcīna. Tas tiek veikts, nodrošinot neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas alerģiska reakcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vakcinēšanās konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir drudzis,
- ja Jūs slimojat ar kādu slimību vai infekciju,
- ja Jūs lietojat imūnsupresīvu ārstēšanu, piem., kortikosteroīdus vai ķīmijterapiju vēža ārstēšanai, vai, ja slimojat ar kādu slimību, kas pavājina spējas pretoties infekcijām (imūndeficīti).

Lūdzu, informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas asinsizplūdumi.

Ārstam Jūs jāinformē par krampju rašanās risku, it īpaši tad, ja Jums ir bijusi epilepsija.

Pēc vai pat pirms injekcijas ar adatu var rasties samaņas zudums. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums iepriekš injekciju laikā ir bijis samaņas zudums.

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

Jebkurā no iepriekš minētajiem gadījumiem IZSTĀSTIET TO SAVAM ĀRSTAM VAI MEDMĀSAI, jo, iespējams, vakcinācija nav ieteicama vai vēlams to atlikt.

Citas zāles un Foclivia
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, vai esat nesen saņēmis kādu citu vakcīnu. Foclivia var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālajām gripas vakcīnām bez adjuvanta. Nav informācijas par Foclivia ievadīšanu ar vakcīnām, kas nav pretgripas vakcīnas. Ja nav iespējams izvairīties no Foclivia ievadīšanas ar citu vakcīnu, injicējiet vakcīnas katru savā ekstremitātē. Šādos gadījumos Jums ir jāzina, ka blakusparādības var izpausties intensīvāk.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ārstam ir jānovērtē vakcinācijas pozitīvā ietekme un potenciālais risks.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Dažas no reakcijām, kas minētas 4.8. apakšpunktā "Iespējamās blakusparādības", var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Foclivia satur nātriju un kāliju
Foclivia satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) un mazāk nekā 1 mmol kālija (39 mg) vienā devā. Tas nozīmē, ka preparāts praktiski nesatur nātriju un kāliju.

3. Kā lietot Foclivia

Vakcīnu ievada ārsts vai medmāsa saskaņā ar oficiālām rekomendācijām.
Vakcīnas deva (0,5 ml) tiks injicēta augšdelmā (deltveida muskulī) vai augšstilbā atkarībā no muskuļu masas.

Otro vakcīnas devu jāievada pēc vismaz 3 nedēļu intervāla.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai apmeklējiet tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas tālāk norādītā blakusparādība, jo Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība vai hospitalizācija:

- grūtības elpot, reibonis, vājš un ātrs pulss un ādas izsitumi, kas ir anafilaktiskas reakcijas (ļoti smaga alerģiska reakcija) simptomi.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības tika novērotas Foclivia klīniskajos pētījumos.

Ļoti bieži (novēro vairāk nekā 1 lietotājam no 10):
- sāpes/jutīgums injekcijas vietā,
- ādas sacietējums injekcijas vietā,
- apsārtums injekcijas vietā,
- pietūkums injekcijas vietā,
- zilums injekcijas vietā*,
- muskuļu sāpes,
- galvassāpes,
- nogurums,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- drebuļi,
- svīšana*,
- slikta dūša*,
- izmaiņas ēšanas paradumos**,
- caureja,
- vemšana,
- svīšana un neparasta svīšana**,
- miegainība**,
- aizkaitināmība**,
- neparasta raudāšana**,
- drudzis***.

** Ziņota kā bieža blakusparādība pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem.*
*** Ziņota tikai zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem.*
**** Ziņota kā ļoti bieža blakusparādība tikai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem. Ziņota kā bieža blakusparādība pusaudžiem un pieaugušajiem vecumā no 9 līdz 60 gadiem un kā retāka blakusparādība gados vecākām personām (no 61 gada vecuma).*

Bieži (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 100):
- sāpošas locītavas,
- asiņošana injekcijas vietā,
- ēstgribas zudums.

Retāk (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 1000):
- nātrene.

Šīs blakusparādības parasti ir vieglas un izzūd 3 dienu laikā bez ārstēšanas. Ja tās saglabājas, KONSULTĒJIETIES AR ĀRSTU.

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

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

Citas retas blakusparādības, kas novērotas rutīnas lietošanā
Zemāk uzskaitītās papildu blakusparādības parādījās vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar citu vakcīnu Focetria H1N1v, kas ir līdzīga Foclivia un satur to pašu adjuvantu. Šīs blakusparādības var rasties, lietojot Foclivia.

- Vispārējas ādas reakcijas, ieskaitot
  - niezi,
  - izsitumus vai ādas un gļotādu pietūkumu,
  - angioedēmu (alerģiskas reakcijas izraisīts patoloģisks ādas pietūkums, parasti ap acīm, lūpām, mēli, rokām vai pēdām).

- Vēdera darbības traucējumi, piemēram,
  - sāpes vēderā.

- Reibonis, miegainība.

- Neiroloģiski traucējumi, piemēram,
  - stipras durošas vai pulsējošas sāpes pa viena vai vairāku nervu gaitu,
  - tirpšana,
  - lēkmes,
  - neirīts (nervu iekaisums),
  - ģībonis vai pirmsģībonis (noģībšana vai sajūta, ka tūlīt noģībsiet).

- Pietūkuši limfmezgli, sirdsklauves (neregulāra vai spēcīga sirdsdarbība), tahikardija (ātrāka nekā parasti sirdsdarbība), vājums, sāpes locekļos, klepus un astēnija (neparasts vājums).

- Alerģiskas reakcijas, iespējams ar elpas trūkumu, sēcošu elpu, rīkles pietūkumu, vai bīstamu asinsspiediena pazeminināšanos, kas, ja nesniedz palīdzību, var izraisīt šoku. Ārsti ir informēti par šādu iespējamību, un šādiem gadījumiem ir pieejama neatliekamā palīdzība.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības tika papildus novērotas vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar vakcīnām, kuras satur un nesatur adjuvantu un parasti lieto katru gadu gripas profilaksei. Šīs blakusparādības var rasties arī lietojot Foclivia.

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

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

5. Kā uzglabāt Foclivia

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Foclivia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „Derīgs līdz" un „Der. Līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Ja vakcīna ir sasaldēta, izmetiet to. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Foclivia satur

- Aktīvā viela

Vakcīnas aktīvās sastāvdaļas ir attīrīti vīrusa proteīni (saukti par hemaglutinīnu un neiraminidāzi). Tie ir izolēti no gripas vīrusa daļiņu virsmas, pavairoti no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās un inaktivēti, izmantojot formaldehīdu. Šie vīrusu proteīni ir iegūti no gripas vīrusa celma, kas atbilst Pasaules Veselības organizācijas ieteikumiem un ES lēmumam oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.

Viena vakcīnas deva (0,5 ml) satur ne mazāk kā 7,5 mikrogramus hemaglutinīna no šāda rekomendētā gripas vīrusa celma:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvants

Vakcīna satur 'adjuvantu' (savienojumu, kas satur skvalēnu), lai tiktu stimulēta atbildes reakcija. Adjuvants satur arī polisorbātu 80 un sorbitāna trioleātu citrāta buferī (nātrija citrāts, citronskābe).

- Citas sastāvdaļas

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

Foclivia ārējais izskats un iepakojums

Foclivia ir pienaini balts šķidrums.
Tas tiek piegādāts lietošanai gatavā šļircē, kas satur vienu devu (0,5 ml) injekcijām, kastītē pa 1 vai 10 šļircēm ar adatu vai bez tās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Foclivia ir reģistrēta „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 atjaunināš šo lietošanas instrukciju.

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par vakcīnas ievadīšanu:

Vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Dati par Foclivia subkutānu ievadīšanu nav pieejami.

Izmantojot pilnšļirci bez adatas, kurai ir *Luer Lock* savienošanas sistēma, noņemiet uzgaļa vāciņu, noskrūvējot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam. Kad uzgaļa vāciņš ir noņemts, pievienojiet adatu šļircei, uzskrūvējot to pulksteņrādītāja virzienā, līdz tas nofiksējas. Kad adata ir nofiksēta vietā, noņemiet adatas aizsargu un ievadiet vakcīnu.

Lietošanai gatava šļirce, kas satur vienu devu (0,5 ml) injekcijām.

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt. Pēc sakratīšanas parasts Foclivia izskats ir pienbalta suspensija.

Neizlietotā vakcīna vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Foclivia suspensija injekcijai
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

Pirms vakcīnas lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Foclivia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Foclivia lietošanas
3. Kā lietot Foclivia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Foclivia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Foclivia un kādam nolūkam to lieto

Foclivia ir vakcīna, kas paredzēta lietošanai, lai novērstu gripu oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.

Pandēmiska gripa ir gripas paveids, kas rodas ar mainīgiem intervāliem — īsākiem par 10 gadiem līdz vairākām desmitgadēm. Tā strauji izplatās visā pasaulē. Pandēmiskas gripas simptomi ir tādi paši kā "parastai" gripai, bet parasti tie izpaužas smagāk.

To lieto, lai novērstu gripu, kuru izraisa H5N1 tipa vīruss.

Ievadot vakcīnu, cilvēka organisma dabiskā aizsardzības sistēma (imūnsistēma) rada savu aizsardzību (antivielas) pret konkrēto slimību. Neviena no vakcīnas sastāvdaļām neizraisa saslimšanu ar gripu.

Līdzīgi kā visu vakcīnu gadījumā, Foclivia var nenodrošināt pilnīgu visu vakcinēto personu aizsardzību.

2. Kas Jums jāzina pirms Foclivia lietošanas

Foclivia nedrīkst lietot šādos gadījumos:
- ja Jums ir bijušas smagas alerģiskas reakcijas (t.i. dzīvībai bīstamas) pret jebkuru no Foclivia sastāvdaļām,
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret gripas vakcīnām vai kādu citu Foclivia sastāvdaļu,
- ja Jums ir alerģija pret olām, vistas olbaltumvielām, ovalbumīnu,
- ja Jums ir alerģija pret kanamicīna sulfātu vai neomicīna sulfātu (antibiotikas), formaldehīdu, hidrokortizonu, cetiltrimetilamonija bromīdu (CRAB);
    - ja Jums ir bijušas alerģisku reakciju pazīmes, tostarp, niezoši ādas izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles pietūkums.
    - Taču pandēmijas gadījumā, iespējams, ka Jums tomēr tiek ievadīta vakcīna. Tas tiek veikts, nodrošinot neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas alerģiska reakcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vakcinēšanās konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir drudzis,
- ja Jūs slimojat ar kādu slimību vai infekciju,
- ja Jūs lietojat imūnsupresīvu ārstēšanu, piem., kortikosteroīdus vai ķīmijterapiju vēža ārstēšanai, vai, ja slimojat ar kādu slimību, kas pavājina spējas pretoties infekcijām (imūndeficīti).

Lūdzu, informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas asinsizplūdumi.

Ārstam Jūs jāinformē par krampju rašanās risku, it īpaši tad, ja Jums ir bijusi epilepsija.

Pēc vai pat pirms injekcijas ar adatu var rasties samaņas zudums. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums iepriekš injekciju laikā ir bijis samaņas zudums.

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

Jebkurā no iepriekš minētajiem gadījumiem IZSTĀSTIET TO SAVAM ĀRSTAM VAI MEDMĀSAI, jo, iespējams, vakcinācija nav ieteicama vai vēlams to atlikt.

Citas zāles un Foclivia
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, vai esat nesen saņēmis kādu citu vakcīnu. Foclivia var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālajām gripas vakcīnām bez adjuvanta. Nav informācijas par Foclivia ievadīšanu ar vakcīnām, kas nav pretgripas vakcīnas. Ja nav iespējams izvairīties no Foclivia ievadīšanas ar citu vakcīnu, injicējiet vakcīnas katru savā ekstremitātē. Šādos gadījumos Jums ir jāzina, ka blakusparādības var izpausties intensīvāk.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ārstam ir jānovērtē vakcinācijas pozitīvā ietekme un potenciālais risks.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Dažas no reakcijām, kas minētas 4.8. apakšpunktā "Iespējamās blakusparādības", var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Foclivia satur nātriju un kāliju
Foclivia satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) un mazāk nekā 1 mmol kālija (39 mg) vienā devā. Tas nozīmē, ka preparāts praktiski nesatur nātriju un kāliju.

3. Kā lietot Foclivia

Vakcīnu ievada ārsts vai medmāsa saskaņā ar oficiālām rekomendācijām.
Vakcīnas deva (0,5 ml) tiks injicēta augšdelmā (deltveida muskulī) vai augšstilbā atkarībā no muskuļu masas.

Otro vakcīnas devu jāievada pēc vismaz 3 nedēļu intervāla.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai apmeklējiet tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas tālāk norādītā blakusparādība, jo Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniskā aprūpe vai hospitalizācija:

- grūtības elpot, reibonis, vājš un ātrs pulss un ādas izsitumi, kas ir anafilaktiskas reakcijas (ļoti smaga alerģiska reakcija) simptomi.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības tika novērotas Foclivia klīniskajos pētījumos.

Vieglas blakusparādības

Ļoti bieži (novēro vairāk nekā 1 lietotājam no 10):
- sāpes/jutīgums injekcijas vietā,
- ādas sacietējums injekcijas vietā,
- apsārtums injekcijas vietā,
- pietūkums injekcijas vietā,
- zilums injekcijas vietā*,
- muskuļu sāpes,
- galvassāpes,
- nogurums,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- drebuļi,
- svīšana*,
- slikta dūša*,
- izmaiņas ēšanas paradumos**,
- caureja,
- vemšana,
- svīšana un neparasta svīšana**,
- miegainība**,
- aizkaitināmība**,
- neparasta raudāšana**,
- drudzis***.

** Ziņota kā bieža blakusparādība pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem.*
*** Ziņota tikai zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem.*
**** Ziņota kā ļoti bieža blakusparādība tikai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem. Ziņota kā bieža blakusparādība pusaudžiem un pieaugušajiem vecumā no 9 līdz 60 gadiem un kā retāka blakusparādība gados vecākām personām (no 61 gada vecuma)*

Bieži (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 100):
- sāpošas locītavas,
- asiņošana injekcijas vietā,
- ēstgribas zudums.

Retāk (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 1000):
- nātrene.

Šīs blakusparādības parasti ir vieglas un izzūd 3 dienu laikā bez ārstēšanas. Ja tās saglabājas, KONSULTĒJIETIES AR ĀRSTU.

Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar ilgstošiem medicīniskiem traucējumiem, piemēram, cukura diabētu, plaušu slimībām vai sirdsdarbības traucējumiem, un novājinātu imūno sistēmu (imūnās sistēmas traucējumiem), piemēram, HIV pacientiem
Ļoti bieži ziņots par sliktu dūšu, sāpošām locītavām, caureju un ēstgribas zudumu šajā populācijā. Turklāt, bieži ziņots par vemšanu.

Citas retas blakusparādības, kas novērotas rutīnas lietošanā
Zemāk uzskaitītās papildu blakusparādības parādījās vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar citu vakcīnu Focetria H1N1v, kas ir līdzīga Foclivia un satur to pašu adjuvantu. Šīs blakusparādības var rasties, lietojot Foclivia.

- Vispārējas ādas reakcijas, ieskaitot
  - niezi,
  - izsitumus vai ādas un gļotādu pietūkumu,
  - angioedēmu (alerģiskas reakcijas izraisīts patoloģisks ādas pietūkums, parasti ap acīm, lūpām, mēli, rokām vai pēdām).

- Vēdera darbības traucējumi, piemēram,
  - sāpes vēderā.

- Reibonis, miegainība.

- Neiroloģiski traucējumi, piemēram,
  - stipras durošas vai pulsējošas sāpes pa viena vai vairāku nervu gaitu,
  - tirpšana,
  - lēkmes,
  - neirīts (nervu iekaisums),
  - ģībonis vai pirmsģībonis (noģībšana vai sajūta, ka tūlīt noģībsiet).

- Pietūkuši limfmezgli, sirdsklauves (neregulāra vai spēcīga sirdsdarbība), tahikardija (ātrāka nekā parasti sirdsdarbība), vājums, sāpes locekļos, klepus un astēnija (neparasts vājums).

- Alerģiskas reakcijas, iespējams ar elpas trūkumu, sēcošu elpu, rīkles pietūkumu, vai bīstamu asinsspiediena pazeminašanos, kas, ja nesniedz palīdzību, var izraisīt šoku. Ārsti ir informēti par šādu iespējamību, un šādiem gadījumiem ir pieejama neatliekamā palīdzība.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības tika papildus novērotas vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar vakcīnām, kuras satur un nesatur adjuvantu un kuras parasti lieto katru gadu gripas profilaksei. Šīs blakusparādības var rasties arī lietojot Foclivia.

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

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Foclivia

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Foclivia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „Derīgs līdz" un „Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Ja vakcīna ir sasaldēta, izmetiet to. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Foclivia satur

- Aktīvā viela

Vakcīnas aktīvās sastāvdaļas ir attīrīti vīrusa proteīni (saukti par hemaglutinīnu un neiraminidāzi). Tie ir izolēti no gripas vīrusa daļiņu virsmas, pavairoti no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās un inaktivēti, izmantojot formaldehīdu. Šie vīrusu proteīni ir iegūti no gripas vīrusa celma, kas atbilst Pasaules Veselības organizācijas ieteikumiem un ES lēmumam oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.

Viena vakcīnas deva (0,5 ml) satur ne mazāk kā 7,5 mikrogramus hemaglutinīna no šāda rekomendētā gripas vīrusa celma:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvants

Vakcīna satur 'adjuvantu' (savienojumu, kas satur skvalēnu), lai tiktu stimulēta atbildes reakcija. Adjuvants satur arī polisorbātu 80 un sorbitāna trioleātu citrāta buferī (nātrija citrāts, citronskābe).

- Citas sastāvdaļas

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

Foclivia ārējais izskats un iepakojums
Foclivia ir pienaini balts šķidrums.
Tas tiek piegādāts flakonā, kas satur vienu devu (0,5 ml) injekcijām.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija

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

Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Foclivia ir reģistrēta „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 katru gadu un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Vienas devas flakons: 1 flakons, kas satur vienu devu (0,5 ml) injekcijām.

Norādījumi par vakcīnas ievadīšanu:

Vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Dati par Foclivia subkutānu ievadīšanu nav pieejami.

Pirms lietošanas uzmanīgi sakratīt. Pēc sakratīšanas parasts Foclivia izskats ir pienbalta suspensija.

Neizlietotā vakcīna vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Foclivia suspensija injekcijai daudzdevu konteinerā
Pandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (virsmas antigēni, inaktivēti, pievienots adjuvants)

Pirms vakcīnas lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Foclivia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Foclivia lietošanas
3. Kā lietot Foclivia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Foclivia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Foclivia un kādam nolūkam to lieto

Foclivia ir vakcīna, kas paredzēta lietošanai, lai novērstu gripu oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.

Pandēmiska gripa ir gripas paveids, kas rodas ar mainīgiem intervāliem — īsākiem par 10 gadiem līdz vairākām desmitgadēm. Tā strauji izplatās visā pasaulē. Pandēmiskas gripas simptomi ir tādi paši kā "parastai" gripai, bet parasti tie izpaužas smagāk.

To lieto, lai novērstu gripu, kuru izraisa H5N1 tipa vīruss.

Ievadot vakcīnu, cilvēka organisma dabiskā aizsardzības sistēma (imūnsistēma) rada savu aizsardzību (antivielas) pret konkrēto slimību. Neviena no vakcīnas sastāvdaļām neizraisa saslimšanu ar gripu.

Līdzīgi kā visu vakcīnu gadījumā, Foclivia var nenodrošināt pilnīgu visu vakcinēto personu aizsardzību.

2. Kas Jums jāzina pirms Foclivia lietošanas

Foclivia nedrīkst lietot šādos gadījumos:
- ja Jums ir bijušas smagas alerģiskas reakcijas (t.i. dzīvībai bīstamas) pret jebkuru no Foclivia sastāvdaļām,
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret gripas vakcīnām vai kādu citu Foclivia sastāvdaļu,
- ja Jums ir alerģija pret olām, vistas olbaltumvielām, ovalbumīnu,
- ja Jums ir alerģija pret kanamicīna sulfātu vai neomicīna sulfātu (antibiotikas), formaldehīdu, hidrokortizonu, cetiltrimetilamonija bromīdu (CRAB);
    - ja Jums ir bijušas alerģisku reakciju pazīmes, tostarp, niezoši ādas izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles pietūkums.
    - Taču pandēmijas gadījumā, iespējams, ka Jums tomēr tiek ievadīta vakcīna. Tas tiek veikts, nodrošinot neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas alerģiska reakcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vakcinēšanās konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:
- ja Jums ir drudzis,
- ja Jūs slimojat ar kādu slimību vai infekciju,
- ja Jūs lietojat imūnsupresīvu ārstēšanu, piem., kortikosteroīdus vai ķīmijterapiju vēža ārstēšanai, vai, ja slimojat ar kādu slimību, kas pavājina spējas pretoties infekcijām (imūndeficīti).

Lūdzu, informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas asinsizplūdumi.

Ārstam Jūs jāinformē par krampju rašanās risku, it īpaši tad, ja Jums ir bijusi epilepsija.

Pēc vai pat pirms injekcijas ar adatu var rasties samaņas zudums. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums iepriekš injekciju laikā ir bijis samaņas zudums.

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

Jebkurā no iepriekš minētajiem gadījumiem IZSTĀSTIET TO SAVAM ĀRSTAM VAI MEDMĀSAI, jo, iespējams, vakcinācija nav ieteicama vai vēlams to atlikt.

Citas zāles un Foclivia
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, vai esat nesen saņēmis kādu citu vakcīnu. Foclivia var ievadīt vienlaicīgi ar sezonālajām gripas vakcīnām bez adjuvanta. Nav informācijas par Foclivia ievadīšanu ar vakcīnām, kas nav pretgripas vakcīnas. Ja nav iespējams izvairīties no Foclivia ievadīšanas ar citu vakcīnu, injicējiet vakcīnas katru savā ekstremitātē. Šādos gadījumos Jums ir jāzina, ka blakusparādības var izpausties intensīvāk.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ārstam ir jānovērtē vakcinācijas pozitīvā ietekme un potenciālais risks.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Dažas no reakcijām, kas minētas 4.8. apakšpunktā "Iespējamās blakusparādības", var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Foclivia satur tiomersālu
Foclivia satur tiomersālu kā konservantu, un tādēļ, iespējams, Jums var rasties alerģiska reakcija. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda zināma alerģija.

Foclivia satur nātriju un kāliju
Foclivia satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) un mazāk nekā 1 mmol kālija (39 mg) vienā devā. Tas nozīmē, ka preparāts praktiski nesatur nātriju un kāliju.

3. Kā lietot Foclivia

Vakcīnu ievada ārsts vai medmāsa saskaņā ar oficiālām rekomendācijām. Vakcīnas deva (0,5 ml) tiks injicēta augšdelmā (deltveida muskulī) vai augšstilbā atkarībā no muskuļu masas.

Otro vakcīnas devu jāievada pēc vismaz 3 nedēļu intervāla.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai apmeklējiet tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas tālāk norādītā blakusparādība, jo Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniskā aprūpe vai hospitalizācija:

- grūtības elpot, reibonis, vājš un ātrs pulss un ādas izsitumi, kas ir anafilaktiskas reakcijas (ļoti smaga alerģiska reakcija) simptomi.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības tika novērotas Foclivia klīniskajos pētījumos.

Vieglas blakusparādības

Ļoti bieži (novēro vairāk nekā 1 lietotājam no 10):
- sāpes/jutīgums injekcijas vietā,
- ādas sacietējums injekcijas vietā,
- apsārtums injekcijas vietā,
- pietūkums injekcijas vietā,
- zilums injekcijas vietā*,
- muskuļu sāpes,
- galvassāpes,
- nogurums,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- drebuļi,
- svīšana*,
- slikta dūša*,
- izmaiņas ēšanas paradumos**,
- caureja,
- vemšana,
- svīšana un neparasta svīšana**,
- miegainība**,
- aizkaitināmība**,
- neparasta raudāšana**,
- drudzis***.

** Ziņota kā bieža blakusparādība pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem.*
*** Ziņota tikai zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 līdz 35 mēnešiem.*
**** Ziņota kā ļoti bieža blakusparādība tikai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 8 gadiem. Ziņota kā bieža blakusparādība pusaudžiem un pieaugušajiem vecumā no 9 līdz 60 gadiem un kā retāka blakusparādība gados vecākām personām (no 61 gada vecuma).*

Bieži (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 100):
- sāpošas locītavas,
- asiņošana injekcijas vietā,
- ēstgribas zudums.

Retāk (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 1000):
- nātrene.

Šīs blakusparādības parasti ir vieglas un izzūd 3 dienu laikā bez ārstēšanas. Ja tās saglabājas, KONSULTĒJIETIES AR ĀRSTU.

Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar ilgstošiem medicīniskiem traucējumiem, piemēram, cukura diabētu, plaušu slimībām vai sirdsdarbības traucējumiem, un novājinātu imūno sistēmu (imūnās sistēmas traucējumiem), piemēram, HIV pacientiem
Ļoti bieži ziņots par sliktu dūšu, sāpošām locītavām, caureju un ēstgribas zudumu šajā populācijā. Turklāt, bieži ziņots par vemšanu.

Citas retas blakusparādības, kas novērotas rutīnas lietošanā
Zemāk uzskaitītās papildu blakusparādības parādījās vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar citu vakcīnu Focetria H1N1v, kas ir līdzīga Foclivia un satur to pašu adjuvantu. Šīs blakusparādības var rasties, lietojot Foclivia.

- Vispārējas ādas reakcijas, ieskaitot
  - niezi,
  - izsitumus vai ādas un gļotādu pietūkumu,
  - angioedēmu (alerģiskas reakcijas izraisīts patoloģisks ādas pietūkums, parasti ap acīm, lūpām, mēli, rokām vai pēdām).

- Vēdera darbības traucējumi, piemēram,
  - sāpes vēderā.

- Reibonis, miegainība.

- Neiroloģiski traucējumi, piemēram,
  - stipras durošas vai pulsējošas sāpes pa viena vai vairāku nervu gaitu,
  - tirpšana,
  - lēkmes,
  - neirīts (nervu iekaisums),
  - ģībonis vai presinkope (noģībšana vai sajūta, ka tūlīt noģībsiet).

- Pietūkuši limfmezgli, sirdsklauves (neregulāra vai spēcīga sirdsdarbība), tahikardija (ātrāka nekā parasti sirdsdarbība), vājums, sāpes locekļos, klepus un astēnija (neparasts vājums).

- Alerģiskas reakcijas, iespējams ar elpas trūkumu, sēcošu elpu, rīkles pietūkumu, vai bīstamu asinsspiediena pazeminināšanos, kas, ja nesniedz palīdzību, var izraisīt šoku. Ārsti ir informēti par šādu iespējamību, un šādiem gadījumiem ir pieejama neatliekamā palīdzība.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības tika papildus novērotas vairākas dienas vai nedēļas pēc vakcinācijas ar vakcīnām, kuras satur un nesatur adjuvantu un kuras parasti lieto katru gadu gripas profilaksei. Šīs blakusparādības var rasties arī lietojot Foclivia.

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

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

5. Kā uzglabāt Foclivia

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Foclivia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „Derīgs līdz" un „Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Ja vakcīna ir sasaldēta, izmetiet to. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Foclivia satur

- Aktīvā viela

Vakcīnas aktīvās sastāvdaļas ir attīrīti vīrusa proteīni (saukti par hemaglutinīnu un neiraminidāzi). Tie ir izolēti no gripas vīrusa daļiņu virsmas, pavairoti no veseliem cāļiem izaudzētu vistu apaugļotās olās un inaktivēti, izmantojot formaldehīdu. Šie vīrusu proteīni ir iegūti no gripas vīrusa celma, kas atbilst Pasaules Veselības organizācijas ieteikumiem un ES lēmumam oficiāli pasludinātas pandēmijas gadījumā.
Viena vakcīnas deva (0,5 ml) satur ne mazāk kā 7,5 mikrogramus hemaglutinīna no šāda rekomendētā gripas vīrusa celma:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvants

Vakcīna satur 'adjuvantu' (savienojumu, kas satur skvalēnu), lai tiktu stimulēta atbildes reakcija. Adjuvants satur arī polisorbātu 80 un sorbitāna trioleātu citrāta buferī (nātrija citrāts, citronskābe).

- Citas sastāvdaļas

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

Foclivia ārējais izskats un iepakojums

Foclivia ir pienaini balts šķidrums.
Tas tiek piegādāts flakonā, kas satur desmit devas (viena deva — 0,5 ml) injekcijām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itālija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Foclivia ir reģistrēta „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.

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Daudzdevu flakons: flakons satur 10 injekcijas devas (viena deva 0,5 ml).

Norādījumi par vakcīnas ievadīšanu:

Vakcīnu nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri vai intradermāli. Dati par Foclivia subkutānu ievadīšanu nav pieejami.

Pirms devas (0,5 ml) ievilkšanas šļircē katru reizi viegli sakratiet daudzdevu flakonu. Pēc sakratīšanas parasts Foclivia izskats ir pienbalta suspensija.
Lai gan Foclivia daudzdevu flakoni satur konservantu, kas inhibē mikroorganismu augšanu, katras devas ievilkšanas laikā lietotājs ir atbildīgs par daudzdevu flakona kontaminācijas riska ierobežošanu.

Uz flakona etiķetes atzīmējiet pirmās devas ievilkšanas datumu un laiku.

Starp lietošanas reizēm turpiniet daudzdevu flakonu uzglabāt ieteicamajos apstākļos 2° – 8°C temperatūrā. Daudzdevu flakonu ieteicams izmantot 24 stundu laikā pēc pirmās devas ievilkšanas.

Pieejamie dati liecina, ka daudzdevu flakonus var izmantot maksimāli 72 stundu laikā pēc pirmās ievilkšanas, lai gan nav ieteicams izmantot šādu ilgstošas uzglabāšanas iespēju.

Neizlietotā vakcīna vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.