

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKŠIS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prepandrix suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai  
Pirmspandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (šķelts, inaktivēts virions, ar adjuvantu)  
Prepandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

inaktivētu, šķeltu gripas vīrusu, kas satur antigēnu\* no:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tipa celma (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogramus\*\*

\* pavairots olās  
\*\* hemaglutinīna

Adjuvants AS03, kura sastāvā ir skvalēns (10,69 miligrami), DL- $\alpha$  tokoferols (11,86 miligrami) un polisobrāts 80 (4,86 miligrami).

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

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Vakcīna satur 5 mikrogramus tiomersāla (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

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

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aktīva imunizācija pret A gripas vīrusa H5N1 apakštipu.  
Šī indikācija noteikta, pamatojoties uz datiem par imunitātes veidošanos veseliem indivīdiem no 18 gadu vecuma pēc divām devām vakcīnas, kas iegūta ar H5N1 apakštipa celmiem (skatīt 5.1. apakšpunktā).

Prepandrix jālieto saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Pieaugušie vecumā no 18 gadiem:  
Viena 0,5 ml deva izvēlētajā laikā.  
Maksimālas efektivitātes nodrošināšanai otra 0,5 ml deva jāievada ne ātrāk kā pēc trīs nedēļām, bet ne

vēlāk kā divpadsmit mēnešus pēc pirmās devas.

### *Īpaša pacientu grupa*

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

Pilns vakcinācijas kurss ar Prepandrix sastāv no divām devām. Tomēr oficiāli pasludinātas gripas epidēmijas laikā personas, kas iepriekš vakcinētas ar vienu vai divām Prepandrix devām, kas saturēja HA antigēnu, iegūtu no cita tā paša gripas vīrusa apakštipa atzara kā pandēmijas gripas vīrusa celms, var saņemt vienu Adjupanrix devu divu devu vietā, kas nepieciešamas iepriekš nevakcinētiem indivīdiem.

### *Pediātriskā populācija*

Prepandrix drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 3 gadiem un bērniem un pusaudžiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Ir ļoti maz datu par vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), lietošanas drošumu un imunogenitāti un par vakcīnas pusdevas lietošanu (t. i., 1,875 µg HA un puse AS03 adjuvanta daudzuma) 0 un 21. dienā 3 – 9 gadus veciem bērniem. Skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu.

### Ievadīšanas veids

Imunizācija jāveic intramuskulāras injekcijas veidā, injekciju vēlams veikt deltveida muskulī vai augšstilba anterolaterālajā daļā (atkarībā no muskuļu masas).

Ja tiek ievadīta dubultdeva, injekcijas jāveic pretējās ekstremitātēs.

Ieteikumus par zāļu samaisīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Anamnēzē anafilaktiska (t. i., dzīvībai bīstama) reakcija pret kādu no šīs vakcīnas sastāvdaļām vai atliekvielām (olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu, gentamicīna sulfātu un nātrija deoksiholātu). Skatīt 4.4., 4.8. un 6.1. apakšpunktu.

Imunizācija jāatliek personām, kam ir smaga slimība ar drudzi vai akūta infekcija.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

Tāpat kā visām injicējamām vakcīnām, vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai medikamentozai terapijai un medicīniskai uzraudzībai, lai varētu novērst reti sastopamu, bet iespējamu anafilaktisku reakciju pēc vakcīnas ievadīšanas.

Prepandrix nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt intravaskulāri. Nav datu par Prepandrix ievadīšanu subkutāni. Tādēļ veselības aprūpes speciālistiem jāizvērtē ieguvums un iespējamais risks, ievadot vakcīnu cilvēkiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem asinsreces traucējumiem, kas varētu būt

kontraindikācija intramuskulārai injekcijai, ja vien iespējama ir ieguvums neatsver asiņošanas risku.

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

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

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

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

Epidemioloģiskie pētījumi par citu vakcīnu ar adjuvantu AS03 (Pandemrix H1N1, kas arī ražota tajā pašā ražotnē, kur Prepandrix) vairākās Eiropas valstīs ir liecinājuši, ka vakcinētās personas salīdzinājumā ar nevakcinētiem indivīdiem ir pakļautas palielinātam narkolepsijas riskam ar katalēpsiju vai bez tās. Šādos pētījumos ar bērniem/ pusaudžiem (līdz 20 gadu vecumam) konstatēti no 1,4 līdz 8 papildu gadījumiem uz 100 000 vakcinētu personu. Pieejamie epidemioloģiskie dati par pieaugušajiem pēc 20 gadu vecuma liecina par aptuveni 1 papildu gadījumu uz 100 000 vakcinētu personu. Šie dati liecina, ka līdz ar vecumu vakcinācijas laikā papildu riskam ir tendence samazināties. Pašlaik nav pierādījumu par to, ka Prepandrix varētu būt saistīts ar narkolepsijas risku.

#### Pediatriskā populācija

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

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav datu par Prepandrix ievadīšanu vienlaikus ar citām vakcīnām. Taču, ja ievadīšana vienlaikus ar citu vakcīnu tiek uzskatīta par nepieciešamu, imunizācija jāveic citā ekstremitātē. Jāņem vērā, ka var pastiprināties blakusparādības.

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

Pēc gripas vakcīnas ievadīšanas var būt kļūdaini pozitīvi seroloģisko testu rezultāti, ar ELISA metodi nosakot antivielas pret cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1), C hepatīta vīrusu un īpaši HTLV-1. Šādos gadījumos ar *Western blot* metodi iegūtais rezultāts ir negatīvs. Šie īslaicīgi kļūdaini pozitīvie rezultāti var būt saistīti ar IgM veidošanos kā atbildes reakciju pret vakcīnu.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Pašlaik nav pieejami dati par Prepandrix lietošanu grūtniecības laikā.

AS03 saturošas vakcīnas, kas saturēja HA no H1N1v, ir ievadītas sievietēm visos grūtniecības trimestros. Informācija par iznākumu vairāk nekā 200 000 sievietēm, kuras vakcinētas grūtniecības laikā, pašreiz ir ierobežota. Vairāk nekā 100 grūtniecības gadījumos, ko novēroja prospektīvā klīniskajā pētījumā, netika konstatētas pazīmes, kas varētu liecināt par palielinātu nelabvēlīga iznākuma risku.

Dzīvniekiem veikti reproduktīvās toksicitātes pētījumi, izmantojot Prepandrix, kas satur A/Vietnam/1194/2004, neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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

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

#### Barošana ar krūti

Prepandrix var ievadīt sievietēm zīdīšanas periodā.

#### Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos vērtēts blakusparādību biežums aptuveni 5000 indivīdiem no 18 gadu vecuma, kuri saņēma Prepandrix, kas satur A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) celmu ar vismaz 3,75 µg HA.

18 – 60 gadus veciem pieaugušajiem biežāk ziņotās blakusparādības pēc vakcinācijas bija sāpes injekcijas vietā (76,6%), muskuļu sāpes (46,8%), nogurums (43,6%), galvassāpes (25,3%) un locītavu sāpes (13,5%).

Par 60 gadiem vecākām pētāmajām personām biežāk ziņotā blakusparādība pēc vakcinācijas bija sāpes injekcijas vietā (32,6%).

Klīniskajos pētījumos, kur dalībnieki (N=201) saņēma Prepandrix, kas satur 3,75 mikrogramus A/Indonesia/05/2005 (H5N1) celma HA/AS03, blakusparādību biežums kopumā bija līdzīgs tam, kas norādīts tālāk.

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums

Nevēlamās blakusparādības minētas atbilstoši šādai biežuma klasifikācijai:

Biežums ziņots šādi

Ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )

Bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ )

Retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ )

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

Ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ )

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

##### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: limfadenopātija

### Psihiskie traucējumi

Retāk: bezmiegs

### Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Retāk: parestēzija, miegainība, reibonis

### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

### Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: ekhimoze injekcijas vietā, pastiprināta svīšana

Retāk: nieze, izsitumi

### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: artralģija, mialģija

### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: sacietējums, pietūkums, sāpes un apsārtums injekcijas vietā, drudzis, nespēks

Bieži: trīce, gripai līdzīga saslimšana, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, karstuma sajūta, nieze).

Retāk: savārgums

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

Pēc reģistrācijas, lietojot vakcīnas ar AS03, kuras saturēja 2,75 µg HA, iegūta no A/California/7/2009 (H1N1), ir ziņots par šādām blakusparādībām:

### Imūnās sistēmas traucējumi

Anafilakse, alerģiskās reakcijas

### Nervu sistēmas traucējumi

Febrili krampji

### Ādas un zemādas audu bojājumi

Angioneirotiskā tūska, ģeneralizētas ādas reakcijas, nātrene

Turklāt, veicot trivalentu starppandēmiju vakcīnu pēcreģistrācijas novērošanu, ir saņemti ziņojumi par šādām blakusparādībām.

### Reti

Neiralģija, pārejoša trombocitopēnija.

### Ļoti reti

Vaskulīts ar pārejošiem nieru darbības traucējumiem.

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

### Pediatriskā populācija

Klīniskā pētījumā (D-H5N1-009) tika vērtēta reaktogenitāte 3 – 5 un 6 – 9 gadus veciem bērniem, kuri saņēma gatavības pandēmijai vakcīnas (H5N1 A/Vietnam/1194/2004, ražota Drēzdenē, Vācijā) vai nu divas pieaugušo devas (t. i., 0,5 ml), vai divas pieaugušo pusdevas (t. i., 0,25 ml) (ar 21 dienas starplaiku).

Vietējo un vispārējo blakusparādību sastopamības biežuma atšķirība starp pusi no pieaugušo devas un pieaugušo devām tika novērota pēc katras devas. Otrās pieaugušo pusdevas vai pieaugušo devas ievadīšana nepastiprināja reaktogenitāti, izņemot vispārējo simptomu biežumu, kas pēc otrās devas

bija lielāks, sevišķi drudža sastopamības biežums bērniem līdz 6 gadu vecumam. Blakusparādību sastopamība katras devas ievadīšanas gadījumā bija šāda:

Blakusparādības	3 – 5 gadi		6 – 9 gadi	
	Puse devas	Pilna deva	Puse devas	Pilna deva
Sacietējums	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Sāpes	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Apsārtums	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Pietūkums	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Drudzis (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Drudzis (>39°C)				
- sastopamība atkarībā no devas	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- sastopamība atkarībā no pētāmās personas	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Miegainība	7,9%	13,4%	NA	NA
Aizkaitināmība	7,9%	18,6%	NA	NA
Ēstgribas zudums	6,9%	16,5%	NA	NA
Drebuļi	1,0%	12,4%	10%	14,3%

NA=nav pieejams

Citos klīniskos pētījumos, kuru laikā bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem saņēma Prepandrix, bērniem līdz 6 gadu vecumam pēc otrās devas tika novērots lielāks dažu blakusparādību (tai skaitā sāpju injekcijas vietā, apsārtuma un drudža) biežums.

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

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: gripas vakcīnas, ATĶ kods J07BB02.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

#### **Imūnreakcija pret A/Indonesia/05/2005 (H5N1):**

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

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

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

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

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

Divdesmit vienu dienu pēc pirmās devas ievadīšanas novēroja četrkārtīgi pieaugušu neitralizējošo antivielu titru serumā 79,2% indivīdu, 95,8% indivīdu 21 dienu pēc otrās devas ievadīšanas un 87,5% indivīdu sešus mēnešus pēc otrās devas ievadīšanas.

Otrajā pētījumā 49 indivīdi vecumā no 18 līdz 60 gadiem saņēma divas devas vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75  $\mu\text{g}$  HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005, 0. un 21. dienā. 42. dienā anti-HA antivielu serokonversijas līmenis bija 98%, visi indivīdi bija seroloģiski aizsargāti un serokonversijas faktors bija 88,6. Turklāt visiem pētījuma dalībniekiem neitralizējošo antivielu titri bija vismaz 1:80.

#### **Vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 $\mu\text{g}$ HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), ievadīšana**

##### Pediatriiskā populācija

Klīniskā pētījumā (D-Pan-H5N1-009) 3 – 5 un 6 – 9 gadus veci bērni saņēma divas pilnas devas (0,5 ml) vai divas pusdevas (0,25 ml) vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75  $\mu\text{g}$  HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), 0. un 21. dienā. Anti-HA antivielu atbildes reakcija 42. dienā bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004			
	3 – 5 gadi		6 – 9 gadi	
	Puse devas N=49	Pilna deva N=44	Puse devas N=43	Pilna deva N=43
Seroloģiskās aizsardzības līmenis <sup>1</sup>	95,9%	100%	100%	100%
Serokonversijas līmenis <sup>2</sup>	95,9%	100%	100%	100%
Serokonversijas koeficients <sup>3</sup>	78,5	191,3	108,1	176,7

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

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

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

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

D-Pan-H5N1-009 pētījuma dalībniekiem novēroja imūnās atbildes reakcijas saglabāšanos.

Seroloģiskās aizsardzības līmenis 6, 12 un 24 mēnešus pēc vakcinācijas bija šāds:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004					
	3 – 5 gadi					
	6 mēnešus pēc vakcinācijas		12 mēnešus pēc vakcinācijas		24 mēnešus pēc vakcinācijas	
	Puse devas (N=50)	Pilna deva (N=29)	Puse devas (N=47)	Pilna deva (N=27)	Puse devas (N=27)	Pilna deva (N=26)
Seroloģiskās aizsardzības līmenis <sup>1</sup>	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

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

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004					
	6 – 9 gadi					
	6 mēnešus pēc vakcinācijas		12 mēnešus pēc vakcinācijas		24 mēnešus pēc vakcinācijas	
	Puse devas (N=44)	Pilna deva (N=41)	Puse devas (N=37)	Pilna deva (N=35)	Puse devas (N=37)	Pilna deva (N=34)
Seroloģiskās aizsardzības līmenis <sup>1</sup>	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

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

42. dienā un pēc 6, 12 un 24 mēnešiem neitralizējošo antivielu atbildes reakcija bija šāda.

Seruma neitralizējošās antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004				
	3 – 5 gadi				
	21 dienu pēc otrās devas		6 mēnešus pēc vakcinācijas	12 mēnešus pēc vakcinācijas	24 mēnešus pēc vakcinācijas
	Puse devas N=47	Pilna deva N=42	Puse devas N=49	Puse devas N=47	Puse devas N=47
GMT <sup>1</sup>	1044,3	4578,3	781,2	238,9	302,5
Serokonversijas līmenis <sup>2</sup>	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%
$\geq 1:80^3$	100%	100%	100%	93,6%	95,7%

<sup>1</sup> Geometriskais vidējais titrs

<sup>2</sup> Četrkārīga seruma neitralizējošo antivielu titra palielināšanās

<sup>3</sup> % pētāmo personu sasniedza vismaz 1:80 seruma neitralizējošo antivielu titru

Neitralizējošās antivielas serumā	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004				
	6 – 9 gadi				
	21 dienu pēc otrās devas		6 mēnešus pēc vakcinācijas	12 mēnešus pēc vakcinācijas	24 mēnešus pēc vakcinācijas
	Puse devas N=42	Pilna deva N=42	Puse devas N=40	Puse devas N=36	Puse devas N=38
GMT <sup>1</sup>	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Serokonversijas līmenis <sup>2</sup>	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%
≥1:80 <sup>3</sup>	100%	100%	100%	86,1%	97,4%

<sup>1</sup> Geometriskais vidējais titrs

<sup>2</sup> Četrkārtīga seruma neitralizējošo antivielu titra palielināšanās

<sup>3</sup> % pētāmo personu sasniedza vismaz 1:80 seruma neitralizējošo antivielu titru

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Prepandrix pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar gripas infekciju, ko izraisījis gripas ceļš, kas ir vakcīnā, vai kas ir saistīts ar celmu, kas ir vakcīnā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

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

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

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

<sup>1</sup> seroloģiskās aizsardzības līmenis: indivīdu daļa ar hemaglutinācijas inhibīcijas (HI) titru ≥ 1:40;

<sup>2</sup> serokonversijas līmenis: indivīdu daļa, kuri vai nu pirms vakcinācijas bija seronegatīvi, bet kuriem pēc vakcinācijas bija aizsargājošs titrs ≥ 1:40, vai arī kuri pirms vakcinācijas bija seropozitīvi un kuriem titrs paaugstinājies četrkārtīgi;

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

180. dienā seroloģiskās aizsardzības līmenis bija 13%.

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

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

3 – 5 un 6 – 9 gadus vecām pētāmajām personām, kuras saņēma divas pilnas devas vai divas pusdevas vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) anti-HA antivielu atbildes reakcija pret A/Indonesia/5/2005, 42. dienā bija šāda:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Indonesia/5/2005			
	3 – 5 gadi		6 – 9 gadi	
	Puse devas N=49	Pilna deva N=44	Puse devas N=43	Pilna deva N=43
Seroloģiskās aizsardzības līmenis <sup>1</sup>	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Serokonversijas līmenis <sup>2</sup>	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Serokonversijas koeficients <sup>3</sup>	10,7	33,6	12,2	18,5

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

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

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

D-Pan-H5N1-009 pētījuma dalībniekiem novēroja imūnās atbildes reakcijas saglabāšanos. Seroloģiskās aizsardzības līmenis pēc 6, 12 un 24 mēnešiem bija šāds:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Indonesia/5/2005					
	3 – 5 gadi					
	6. mēnesis		12. mēnesis		24. mēnesis	
	Puse devas N=49	Pilna deva N=27	Puse devas N=47	Pilna deva N=27	Puse devas N=47	Pilna deva N=26
Seroloģiskās aizsardzības līmenis <sup>1</sup>	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

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

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Indonesia/5/2005					
	6 – 9 gadi					
	6. mēnesis		12. mēnesis		24. mēnesis	
	Puse devas N=42	Pilna deva N=34	Puse devas N=36	Pilna deva N=35	Puse devas N=37	Pilna deva N=34
Seroloģiskās aizsardzības līmenis <sup>1</sup>	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

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

Turklāt bērnu grupā, kuri saņēma pusi no vakcīnas devas, pētāmo personu skaits ar neitralizējošo antivielu titru virs 1:80 saglabājās augsts līdz pat 24 mēnešiem pēc pirmās devas. Neitralizējošo antivielu atbildes reakcija bija šāda:

Seruma neitralizējošās antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Indonesia/5/2005							
	3 – 5 gadi				6 – 9 gadi			
	42. diena N=46	6. mēnesis N=48	12. mēnesis N=47	24. mēnesis N=47	42. diena N=42	6. mēnesis N=40	12. mēnesis N=35	24. mēnesis N=38
GMT <sup>1</sup>	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Seropozitivitātes līmenis <sup>2</sup>	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
≥1:80 <sup>3</sup>	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

<sup>1</sup> Geometriskais vidējais titrs

<sup>2</sup> % pētāmo personu ar titru ≥1:28

<sup>3</sup> % pētāmo personu sasniedza vismaz 1:80 seruma neitralizējošo antivielu titru

### Alternatīvas lietošanas shēmas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Cita informācija

Konstatēts, ka anti-HA un neitralizējošo antivielu atbildes reakcija pret A/Indonesia/05/2005, ko izraisījusi vakcīna ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75  $\mu\text{g}$  HA, iegūta no tā paša celma, ir līdzīga imūnreakcijai pret A/Vietnam/1194/2004, ko izraisījusi vakcīna ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75  $\mu\text{g}$  HA, iegūta no tā paša celma. Tāpēc dati, kas iegūti ar vakcīnu ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75  $\mu\text{g}$  HA, iegūtu no A/Vietnam/1194/2004, tiek uzskatīti par atbilstošiem izmantošanai vakcīnai ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75  $\mu\text{g}$  HA, iegūta no A/Indonesia/05/2005.

Klīniskajos pētījumos, kuros tika vērtēta vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75  $\mu\text{g}$  HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004, imunogenitāte indivīdiem vecumā no 18 līdz 60 gadiem, antihemaglutinīna (anti-HA) antivielu atbildes reakcija bija šāda:

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

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

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

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

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

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

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

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

Citā klīniskā pētījumā (D-Pan-H5N1-010) 297 indivīdi > 60 gadu vecumā (stratificēti vecuma grupās no 61 līdz 70, no 71 līdz 80 un vairāk par 80 gadiem) saņēma vai nu vienu, vai dubultu devu vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75  $\mu\text{g}$  HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), 0. un 21. dienā. 42. dienā anti-HA antivielu atbildes reakcija bija šāda.

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 – 70 gadi		71 – 80 gadi		>80 gadi	
	Viena deva N=91	Dubultdeva N=92	Viena deva N=48	Dubultdeva N=43	Viena deva N=13	Dubultdeva N=10
Seroloģiskās aizsardzības līmenis <sup>1</sup>	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Serokonversijas līmenis <sup>2</sup>	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Serokonversijas koeficients <sup>3</sup>	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

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

<sup>3</sup> serokonversijas koeficients: vidējā ģeometriskā antivielu titra (GMT) attiecība pirms un pēc

vakcinācijas.

Lai arī divas reizes ievadot pa vienai devai vakcīnas ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), 42. dienā tika sasniegta adekvāta imūnā atbildes reakcija, labāka atbildes reakcija tika novērota, divas reizes ievadot vakcīnas dubultdevu.

Ļoti ierobežoti dati par seronegatīviem indivīdiem >80 gadu vecumā (N=5) parādīja, ka nevienam indivīdam netika iegūta seroloģiskā aizsardzība, divas reizes ievadot pa vienai vakcīnas devai ar AS03 adjuvantu, kas satur 3,75 µg HA, iegūta no A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Taču ievadot vakcīnas dubultdevu divas reizes, seroloģiskās aizsardzības līmenis 42. dienā bija 75%.

D-Pan-H5N1-010 pētījuma dalībniekiem novēroja imūnās atbildes reakcijas saglabāšanos. Seroloģiskās aizsardzības līmenis 6, 12 un 24 mēnešus pēc pirmās devas bija šāds:

anti-HA antivielas	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004					
	6 mēnešus pēc vakcinācijas		12 mēnešus pēc vakcinācijas		24 mēnešus pēc vakcinācijas	
	Reizes deva (N=140)	Dubultdeva (N=131)	Reizes deva (N=86)	Dubultdeva (N=81)	Reizes deva (N=86)	Dubultdeva (N=81)
Seroloģiskās aizsardzības līmenis <sup>1</sup>	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

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

Turklāt 44,8% un 56,1% indivīdu attiecīgajās devu grupās bija četrkārtīga neitralizējošo antivielu titra palielināšanās serumā no 0. dienas līdz 42. dienai, un 96,6% un 100% indivīdu titrs 42. dienā bija vismaz 1:80.

Divpadsmit un divdesmit četrus mēnešus pēc vakcinācijas neitralizējošo antivielu titri bija šādi:

Neitralizējošās antivielas serumā	Imūnā atbildes reakcija pret A/Vietnam/1194/2004			
	12 mēnešus pēc vakcinācijas		24 mēnešus pēc vakcinācijas	
	Reizes deva (N=51)	Dubultdeva (N=54)	Reizes deva (N=49)	Dubultdeva (N=54)
GMT <sup>1</sup>	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonversijas līmenis <sup>2</sup>	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq$ 1:80 <sup>3</sup>	82,4%	90,7%	91,8%	100%

<sup>1</sup> Ģeometriskais vidējais titrs

<sup>2</sup> 4-kārtīga neitralizējošo antivielu titra palielināšanās serumā

<sup>3</sup> % indivīdu, kas sasniedza vismaz 1:80 neitralizējošo antivielu titru serumā

#### Informācija no neklīniskiem pētījumiem:

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

Katrā eksperimentā tika imunizētas četras balto sesku grupas pa sešiem dzīvniekiem katrā, intramuskulāri ievadot AS03 adjuvantēto vakcīnu, kas satur no H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14) iegūta HA. Devas pa 15, 5, 1,7 vai 0,6 mikrogramiem HA tika pārbaudītas homologā eksperimentā, bet devas pa 15, 7,5, 3,8 un 1,75 mikrogramiem HA tika pārbaudītas heterologā eksperimentā. Kontroles grupās bija iekļauti seski, kas bija imunizēti tikai ar adjuvantu, ar adjuvantu nesaturošu vakcīnu (15 mikrogrami HA) vai ar fosfātu buferētu fizioloģisko šķīdumu. Seski tika vakcinēti 0. un 21. dienā, un 49. dienā intratraheāli tika ievadīta letāla H5N1/A/Vietnam/1194/04 vai

heterologa H5N1/A/Indonesia/5/05 deva. No dzīvniekiem, kas saņēma vakcīnu ar palīgvielu, attiecīgi 87% un 96% bija aizsargāti pret letālo homologo vai heterologo ierosinātāja devu. Vakcinētiem dzīvniekiem, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem, samazinājās arī vīrusu kolonizācija augšējos elpceļos, kas liecina par samazinātu vīrusu tālākas nodošanas risku. Kontroles grupā bez palīgglīdzekļa, kā arī kontroles grupā, kurā tika izmantots tikai adjuvants, visi dzīvnieki nomira vai tos nācās iemidzināt 3 – 4 dienas pēc letālās devas ievadīšanas, jo tie bija mirstoši.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu un atkārtotu devu toksicitāti, lokālu panesību, sieviešu fertilitāti un toksisku ietekmi uz embriju vai augli, kā arī postnatālu toksicitāti (līdz laktācijas perioda beigām) neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumi veikti, izmantojot Prepandrix, kas satur A/Vietnam/1194/2004.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Flakons ar suspensiju:

Polisorbāts 80

Oktoksinols 10

Tiomersāls

Nātrijs hlorīds (NaCl)

Nātrijs hidroģēnfosfāts ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Kālijs dihidroģēnfosfāts ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Kālijs hlorīds (KCl)

Magnijs hlorīds ( $\text{MgCl}_2$ )

Ūdens injekcijām

Flakons ar emulsiju:

Nātrijs hlorīds (NaCl)

Nātrijs hidroģēnfosfāts ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Kālijs dihidroģēnfosfāts ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Kālijs hlorīds (KCl)

Ūdens injekcijām

Informāciju par adjuvantu skatīt 2. punktā.

### 6.2. Nesaderība

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

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

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

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasadēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sajaukšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienā iepakojumā ir:

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

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

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Prepandrix sastāv no diviem iepakojumiem:

suspensija: daudzdevu flakons, kurā ir antigēns,

emulsija: daudzdevu flakons, kurā ir adjuvants.

Pirms vakcīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jā sajauc.

Instrukcijas vakcīnas sajaukšanai un ievadīšanai:

1. Pirms abu komponentu sajaukšanas emulsijai (adjuvantam) un suspensijai (antigēnam) jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes); katrs flakons jā sakrata un vizuāli jā pārbauda, vai nav redzami svešķermeņi un/vai neatbilstošas fizikālās īpašības. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jā iznīcina.
2. Vakcīnu sajauc, ar 5 ml šļirces palīdzību paņemot visu saturu no flakona, kurā ir adjuvants, un ievadot to flakonā, kurā ir antigēns. Ieteicams šļircei lietot 23-G adatu. Taču, ja šāda izmēra adata nav pieejama, var lietot 21-G adatu. Adjuvantu saturošais flakons jā tur apgriezts otrādi, lai būtu vieglāk paņemt visu saturu.
3. Pēc adjuvanta pievienošanas antigēnam iegūtais maisījums kārtīgi jā sakrata. Sajauktā vakcīna ir bālgana vai dzeltenīga homogēna, pienaina, šķidra emulsija. Ja konstatējamās kādas citas novirzes, vakcīna jā iznīcina.
4. Pēc sajaukšanas iegūtais Prepandrix flakona tilpums ir vismaz 5 ml. Vakcīna jā lieto atbilstoši ieteikumiem par devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).
5. Pirms katras lietošanas reizes flakons jā sakrata un vizuāli jā pārbauda, vai tas nesatur svešas daļiņas un/vai tam nav fizikālu pārmaiņu. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jā iznīcina.
6. Katru 0,5 ml vakcīnas devu paņem ar injekcijai domāto 1 ml šļirci un ievada intramuskulāri. Ieteicams šļircei lietot adatu, kas nav lielāka par 23-G izmēru.
7. Pēc sajaukšanas vakcīna jā izlieto 24 stundu laikā. Sajaukto vakcīnu var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) vai istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C. Ja sajauktā vakcīna tiek uzglabāta ledusskapī, pirms katras devas paņemšanas vakcīnai jā ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jā iznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/453/002

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 16. maijs.  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 28. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

GlaxoSmithKline Biologicals  
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG  
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden  
Vācija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, rue de l'Institut  
B-1330 Rixensart  
Beļģija

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

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

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

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

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

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.

**III PIELIKUMS**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav registrētas

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**IEPAKOJUMS, KURĀ IR 1 PAKA AR 50 FLAKONIEM, KUROS IR SUSPENSĪJA, UN 2 PAKAS AR 25 FLAKONIEM, KUROS IR EMULSIJA**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

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

Inaktivētu, šķeltu gripas vīrusu, kas satur antigēnu no:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tipa celma (PR8-IBCDC-RG2) 3/7 mikrogramus\*

Adjuvants AS03, kura sastāvā ir skvalēns, DL- $\alpha$  tokoferols un polisobrāts 80.

\* hemaglutinīna

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Polisorbāts 80

Oktoksinols 10

Tiomersāls

Nātrija hlorīds (NaCl)

Nātrija hidrogēnfosfāts ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Kālija dihidrogēnfosfāts ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Kālija hlorīds (KCl)

Magnija hlorīds ( $\text{MgCl}_2$ )

Ūdens injekcijām

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija un emulsija emulsijas injekcijām pagatavošanai

50 flakonu: suspensija (antigēns).

50 flakonu: emulsija (adjuvants).

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

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intramuskulārai lietošanai  
Pirms lietošanas sakratīt  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Suspensija un emulsija pirms ievadīšanas jāsaļauc.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz: MM/GGGG

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/453/002

**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:

Zāles vairs nav reģistrētas

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### IEPAKOJUMS AR 50 FLAKONIEM, KUROS IR SUSPENSJA

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Suspensija Prepandrix emulsijas injekcijām pagatavošanai  
Prepandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

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

Šķeltnis, inaktivēts gripas vīruss, kas satur antigēnu\*, kas atbilst

3,75 mikrogramiem hemaglutinīna devā

\*Antigēns: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tipa celms, izmantots (PR8-IBCDC-PC2)

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Polisorbāts 80

Oktoksinols 10

Tiomersāls

Nātrijs hlorīds

Nātrijs hidrogēnfosfāts

Kālija dihidrogēnfosfāts

Kālija hlorīds

Magnija hlorīds

Ūdens injekcijām

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Antigēna suspensija injekcijām

50 flakoni: suspensija

2,5 ml flakonā

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

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas sakratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Suspensija pirms lietošanas noteikti jā sajauc ar adjuvanta emulsiju.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz: MM/GGGG

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GSK Biologicals, Rixensart - Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/453/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Iepakojums ar 25 flakoniem, kuros ir emulsija**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Emulsija Prepandrix emulsijas injekcijām pagatavošanai

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

Sastāvs: adjuvants AS03, kura sastāvā ir skvalēns (10,69 miligrami), DL  $\alpha$  tokoferols (11,86 miligrami) un polisobrāts 80 (4,86 miligrami).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas:

Nātrijs hlorīds

Nātrijs dihidrogēnfosfāts

Kālija dihidrogēnfosfāts

Kālija hlorīds

Ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Adjuvanta emulsija injekcijām

25 flakoni: emulsija

2,5 ml

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas sakratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Emulsija pirms lietošanas noteikti jā sajauc ar antigēna suspensiju

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz: MM/GGGG

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

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

GSK Biologicals, Rixensart – Beļģija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/453/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Antigēna suspensija Prepandrix pagatavošanai  
A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tipa celms, izmantots (PR8-IBCDC-RG2)  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas samaisīt ar adjuvanta emulsiju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

Pēc sajaukšanas: jāizlieto 24 stundu laikā un jāuzglabā temperatūrā līdz 25°C.

Sajaukšanas datums un laiks:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2,5 ml

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

**6. CITA**

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

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Adjuvanta emulsija Prepandrix pagatavošanai  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas samaisīt ar antigēna suspensiju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2,5 ml

**6. CITA**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**Prepandrix suspensija un emulsija emulsijas pagatavošanai injekcijām**  
Pirmspandēmijas gripas vakcīna (H5N1) (šķelts, inaktivēts virions, ar adjuvantu)  
Prepandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted)

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs vakcīna ir parakstīta tikai Jums. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

### **1. Kas ir Prepandrix un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Prepandrix un kādam nolūkam to lieto**

Prepandrix ir pieaugušajiem no 18 gadu vecuma domāta vakcīna. Tā jāievada pirms gaidāmās gripas pandēmijas vai tās laikā, lai izvairītos no saslimšanas ar H5N1 tipa vīrusa izraisītu gripu.

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

**Kā Prepandrix darbojas**

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

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

### **2. Kas Jums jāzina pirms Prepandrix lietošanas**

**Prepandrix nedrīkst lietot šādos gadījumos:**

- ja Jums iepriekš ir bijušas pēkšņas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas pret jebkuru (6. sadaļā minēto) šīs vakcīnas sastāvdaļu vai jebko citu, kas ļoti nelielā daudzumā varētu būt vakcīnā, piemēram: olu un cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu, gentamicīna sulfātu (antibiotika) vai nātrija deoksiholātu. Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši izsitumi, elpas trūkums un sejas vai mēles tūska;
- ja Jums ir nopietna infekcija ar augstu temperatūru (virs 38°C). Ja Jums ir šāda infekcija, vakcinācija tiks atlikta, līdz Jūs jutīsieties labāk. Nelielai infekcijai, piemēram, saaukstēšanās gadījumā, nevajadzētu būt problēmai, taču to, vai Jūs varētu vakcinēties ar Prepandrix, noteiks ārsts.

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

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Prepandrix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija, kas nav uzskatāma par pēkšņu dzīvībai bīstamu alerģisku reakciju, pret jebkuru (6. sadaļā minēto) šīs vakcīnas sastāvdaļu vai pret tiomersālu, pret olu vai cāļu olbaltumvielām, ovalbumīnu, formaldehīdu, gentamicīna sulfātu (antibiotika) vai nātrija deoksiholātu;
- ja Jums ir imūnsistēmas traucējumi, jo tādā gadījumā Jums var būt pavājināta atbildes reakcija uz vakcīnu,
- ja Jums tiek veikta asins analīze noteiktu vīrusu infekciju noteikšanai. Dažās pirmajās nedēļās pēc vakcinācijas ar Prepandrix šo testu rezultāti var būt nepareizi. Pasakiet ārstam, kurš liek veikt šīs analīzes, ka Jūs nesen esat vakcinēts ar Prepandrix;
- ja Jums ir asinsreces traucējumi vai viegli rodas zilumi.

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

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

### **Bērni**

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

### **Citas zāles un Prepandrix**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

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

Prepandrix nav paredzēta ievadīšanai vienlaikus ar kādām citām vakcīnām. Taču, ja tas ir jādara, cita vakcīna jāinjicē otrā rokā. Ja rodas kādas blakusparādības, tās var būt smagākas.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

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

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Prepandrix satur tiomersālu**

Prepandrix kā konservantu satur tiomersālu, un Jums iespējama alerģiska reakcija. Ja Jums ir kāda alerģija, pasakiet to ārstam.

### **Prepandrix satur nātriju un kāliju**

Prepandrix satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) un mazāk par 1 mmol kālija (39 mg) katrā devā. Būtībā tās ir nātriju un kāliju nesaturošas.

### **3. Kā lietot Prepandrix**

- No 18 gadu vecuma Jūs saņemsiet divas Prepandrix devas. Otru devu vēlams ievadīt pēc vismaz trīs nedēļas ilga starplaika, bet ne vēlāk kā 12 mēnešus pēc pirmās devas.
- No 80 gadu vecuma Jūs varat saņemt divas dubultas Prepandrix injekcijas. Pirmās divas injekcijas tiks veiktas izvēlētajā datumā, un otras divas injekcijas vēlams ievadīt pēc 3 nedēļām.

### **Lietošana bērniem**

Klīniskā pētījumā 3 – 9 gadus veci bērni saņēma līdzīgas vakcīnas, kas satur A/Vietnam/1194/2004, vai nu divas pieaugušo devas (0,5 ml) vai arī divas pieaugušo pusdevas (0,25 ml). Ārsts lems par piemērotu devu Jūsu bērnam.

Prepandrix Jums injicēs ārsts vai medmāsa.

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

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

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Alerģiskas reakcijas**

Alerģiskas reakcijas, kas Jums var bīstami pazemināt asinsspiedienu. Ja to neārstē, iespējams šoks. Ārsts zina, ka tā var notikt, un viņam ir nekavējoties jānodrošina neatliekamā palīdzība.

#### **Citas blakusparādības**

**Ļoti bieži:** var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- noguruma sajūta
- galvassāpes
- sāpes, apsārtums, tūska vai cieta mezgliņa veidošanās vietā, kur veikta injekcija
- drudzis
- sāpes muskuļos un locītavās

**Bieži:** var skart mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- siltuma sajūta, nieze vai asinsizplūdums vietā, kur veikta injekcija
- pastiprināta svīšana, trīce, gripai līdzīgi simptomi
- palielināti kakla, padušu vai cirkšņa limfmezgli

**Retāk:** var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem

- plaukstu vai pēdu tirpšana vai nejutīgums
- reiboņa sajūta
- miegainība

- bezmiegs
- caureja, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša
- nieze, izsitumi
- slikta vispārējā pašsajūta

### **Papildu blakusparādības bērniem**

Klīniskā pētījumā 3 – 9 gadus veci bērni saņēma līdzīgas vakcīnas, kas satur A/Vietnam/1194/2004, vai nu divas pieaugušo devas (0,5 ml) vai divas pieaugušo pusdevas (0,25 ml). Blakusparādību biežums bija mazāks bērnu grupā, kuri saņēma pusi no pieaugušo devas. Biežums nepalielinājās pēc otrās devas neatkarīgi no tā, vai bērni saņēma pusi vai pilnu pieaugušo devu, izņemot dažas blakusparādības, ko pēc otrās devas novēroja biežāk, sevišķi paaugstinātu ķermeņa temperatūru bērniem vecumā līdz 6 gadiem.

Citos klīniskos pētījumos, kuru laikā bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem saņēma Prepandrix, bērniem līdz 6 gadu vecumam pēc otrās devas novēroja biežāku dažu blakusparādību (tai skaitā sāpju injekcijas vietā, apsārtuma un drudža) rašanos.

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

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

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

**Ļoti reti:** var skart ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem

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

**Reti:** var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem

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

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. 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 Prepandrix

Uzglabāt šo vakcīnu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **Pirms vakcīnas sajaukšanas:**

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

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt.

### **Pēc vakcīnas sajaukšanas:**

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

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **Ko Prepandrix satur**

- **Aktīvā viela:**

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

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tipa celma (PR8, IB/CDC-RG2) 3,75 mikrogramus\*\* 0,5 ml devā

\* pavairots olās

\*\* izteikts mikrogramos hemaglutinīna

- **Adjuvants:**

Vakcīna satur „adjuvantu” (AS03). Šis adjuvants satur skvalēnu (10,69 miligramus), DL- $\alpha$  tokoferolu (11,86 miligramus) un polisorbātu 80 (4,86 miligramus). Adjuvantu lieto, lai uzlabotu organisma atbildes reakciju uz vakcīnu.

- **Citas sastāvdaļas:**

Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 80, oktoksīnols 10, tiomersāls, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts, kālija dihidrogēnfosfāts, kālija hlorīds, magnija hlorīds, ūdens injekcijām.

### **Prepandrix ārējais izskats un iepakojums**

Suspensija ir bezkrāsains, gaišs, lāsmojošs šķidrums.

Emulsija ir bālgans vai dzeltenīgs homogēns, pienains šķidrums.

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

Vienā Prepandrix iepakojumā ir:

- viens iepakojums ar 50 flakoniem, kuros ir 2,5 ml suspensijas;
- divi iepakojumi ar 25 flakoniem, kuros ir 2,5 ml emulsijas (adjuvants).

## Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

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

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

### **България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2235500

### **Danmark**

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

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

### **Österreich**

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

### **España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11  
receptia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 40 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

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

Pirms vakcīnas ievadīšanas abas sastāvdaļas jā sajauc.

**Instrukcijas vakcīnas sajaukšanai un ievadīšanai:**

1. Pirms abu komponentu sajaukšanas emulsijai (adjuvantam) un suspensijai (antigēnam) jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes); katrs flakons jā sakrata un vizuāli jā pārbauda, vai nav redzami svešķermeņi un/vai neatbilstošas fizikālās īpašības. Ja konstatējamas kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.

2. Vakcīnu sajauc, ar 5 ml šļirces palīdzību paņemot visu saturu no flakona, kurā ir adjuvants, un ievadot to flakonā, kurā ir antigēns. Ieteicams šļircei lietot 23-G adatu. Taču, ja šī izmēra adata nav pieejama, var lietot 21-G adatu. Adjuvantu saturošais flakons jātur apgriezts otrādi, lai būtu vieglāk paņemt visu saturu.
3. Pēc adjuvanta pievienošanas antigēnam iegūtais maisījums kārtīgi jāsakrata. Sajauktā vakcīna ir bālgana vai dzeltenīga homogēna, pienaina, šķidra emulsija. Ja konstatējamās kādas novirzes no iepriekš minētā, vakcīna jāiznīcina.
4. Pēc sajaukšanas iegūtais Prepandrix tilpums ir vismaz 5 ml. Vakcīna jālieto atbilstoši ieteikumiem par devām (skatīt 3.punktu „Kā lietot Prepandrix”).
5. Pirms katras lietošanas reizes flakons jāsakrata un vizuāli jāpārbauda, vai tas nesatur svešas daļiņas un/vai tam nav fizikālu pārmaiņu. Ja konstatējamās kādas no minētajām pazīmēm (arī gumijas daļiņas no aizbāžņa), vakcīna jāiznīcina.
6. Katru 0,5 ml vakcīnas devu paņem ar injekcijai domāto 1 ml šļirci un ievada intramuskulāri. Ieteicams šļircei lietot adatu, kas nav lielāka par 23-G izmēru.
7. Pēc sajaukšanas vakcīna jāizlieto 24 stundu laikā. Sajaukto vakcīnu var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) vai istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C. Ja sajauktā vakcīna tiek uzglabāta ledusskapī, pirms katras devas paņemšanas vakcīnai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (vismaz 15 minūtes).

Vakcīnu nedrīkst ievadīt asinsvadā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas