

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ninasprei, suspensioon
Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (elus, nõrgestatud, nasaalne)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,2 ml) sisaldab:

Järgmiste gripiviiruse* tüvede** reassortant (nõrgestatud elusvaktsiin):

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) tüvi
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7,0 \pm 0,5}$ FFU***

- * paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades.
- ** toodetud Vero rakkudes pöördgeneetika meetodil. See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO).
- *** fluorestseeruva kolde ühikud (fluorescent focus units, FFU)

Vaktsiin vastab Maailma Terviseorganisatsiooni soovitustele ja EL-i otsusele ning sobib kasutamiseks pandeemia korral.

Vaktsiin võib sisaldada järgmiste ainete jääke: munavalgud (nt ovoalbumiin) ja gentamütsiin. Ovoalbumiini maksimaalne kogus jääb alla 0,024 mikrogrammi 0,2 ml annuse kohta (0,12 mikrogrammi ml kohta).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Ninasprei, suspensioon

Suspensioon on värvitu kuni kahvatukollane, läbipaistev kuni opalestseeruv ning, mille pH on ligikaudu 7,2. Võib sisaldada väikseid valgeid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult väljakuulutatud pandeemia korral lastel ja noorukitel alates 12 kuust kuni 18-aastaseks saamiseni.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca kasutamisel tuleb järgida ametlikke juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed ja noorukid vanuses 12 kuust kuni 18-aastaseks saamiseni
0,2 ml (0,1 ml ühte ninasõõrmesse).

Kõigile lastele ja noorukitele on soovitatav manustada kaks annust. Teine annus tuleb manustada vähemalt neli nädalat pärast esimest annust.

Alla 12-kuused lapsed

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat ei tohi kasutada alla 12 kuu vanustel lastel, sest selles patsientide rühmas on esinenud sagedasema haiglaravi ja viliseva hingamisega seotud ohutusprobleeme (vt lõik 4.8).

Manustamisviis

Immuniseerida tuleb nasaalselt.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat ei tohi süstida.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatakse jagatud annusena mõlemasse ninasõõrmesse. Pärast poole annuse manustamist ühte ninasõõrmesse manustage teine pool annusest kohe või lühikese aja möödudes teise ninasõõrmesse. Patsient võib vaktsiini manustamise ajal normaalselt hingata, seega ei ole vajadust aktiivselt sisse hingata ega nina kaudu õhku sisse tõmmata.

Manustamisjuhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis anafülaktiline (st eluohtlik) reaktsioon toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete (nt želatiin) või gentamütsiini (võimalikud jäägid), munade või munavalkude (nt ovoalbumiin) suhtes. Pandeemia korral võib vaktsineerimine siiski vajalikuks osutuda, eeldusel, et elustamisvahendid on vajaduse korral kohe kättesaadavad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Selleks, et parandada bioloogilise ravimi jälgitavust, tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number täpselt dokumenteerida.

Vaktsiini manustamisel isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus (mitte anafülaktiline reaktsioon) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või jääkide (nt gentamütsiin, munad või munavalgud, ovoalbumiin) suhtes, tuleb olla ettevaatlik. Vaktsiini manustamise järel tekkida võiva anafülaktilise või ülitundlikkusreaktsiooni tõttu peab alati olema kiiresti kättesaadav asjakohane arstiabi ja järelevalve.

Puuduvad andmed Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca kasutamise kohta salitsülaatravi saavatel lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta. Kuna salitsülaatide kasutamist metsikut tüüpi gripi infektsiooni ajal on seostatud Reye' sündroomi tekkega, peavad tervishoiutöötajad pandeemia korral hindama võimalikku riski ja vaktsiini manustamisest saadavat võimalikku kasu (vt lõik 4.5).

Endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientidel võib immuunvastus olla ebapiisav.

Andmed olulise kliinilise immuunpuudulikkusega isikute kohta puuduvad. Pandeemia korral tuleb tervishoiutöötajatel hinnata immuunpuudulikkust põhjustavatest haigustest või immunosupressiivsest ravist tingitud (näiteks ägedad ja kroonilised leukeemiad, lümfoom, sümptomaatiline HIV-infektsioon; rakulised immuunpuudulikkused ja kortikosteroidide suured annused) olulise kliinilise immuunpuudulikkusega lastele ja noorukitele vaktsiini manustamisest tulenevat võimalikku kasu ja riski ning alternatiivseid võimalusi.

Hooajalise gripi nõrgestatud elusvaktsiini (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV) ohutust raske astmaga ja ägeda viliseva hingamisega lastel ei ole piisavalt uuritud. Tervishoiutöötajad peavad

hindama Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sellistele isikutele manustamisest saadavat kasu ja võimalikku riski.

Hooajalise trivalentse nõrgestatud elusvaktsiini (T/LAIV) uuringus nähti meditsiiniliselt olulise vilistava hingamise sagenemist 12-23 kuu vanustel lastel (vt lõik 4.8).

Vaktsineeritavaid tuleb teavitada sellest, et Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sisaldab nõrgestatud elusviirusi ja on võimalik nende ülekandumine nõrgenenud immuunsüsteemiga isikutele. Vaktsineeritavad peavad võimaluse korral vältima lähedast kokkupuudet tugevasti nõrgenenud immuunsüsteemiga isikutega (nt luuüdi transplantaadi saajad, kes vajavad isoleerimist) 1...2 nädala vältel pärast vaktsineerimist. Täiskasvanutel oli H5N1 vaktsiiniviiruse ülekandumine äärmiselt minimaalne. Vaktsiiniviiruse elustumise juhte esines Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca kliinilistes uuringutes kõige sagedamini 1...2 päeva pärast vaktsineerimist. Olukordades, kus kokkupuude tugevasti nõrgenenud immuunsüsteemiga isikutega ei ole välditav, tuleb hinnata gripivaktsiini viiruse ülekandumise võimalikku riski võrreldes metsikut tüüpi gripiviiruse saamise ja ülekandumise riskiga.

Gripiviirusvastast ravi saavaid vaktsineeritavaid ei tohi Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecaga vaktsineerida enne 48 tunni möödumist gripiviirusvastase ravi lõpetamisest.

Andmed Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ninasiseselt manustamise ohutuse kohta ravimata näokolju vääreandiga lastele puuduvad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Salitsülaatravi saavate alla 18-aastaste laste ja noorukite vaktsineerimist Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecaga tuleb vältida (vt lõik 4.4). Salitsülaatide kasutamist lastel ja noorukitel tuleb vältida nelja nädala vältel pärast vaktsineerimist, v.a juhul, kui see on meditsiiniliselt näidustatud, sest pärast salitsülaatide kasutamist metsikut tüüpi gripi infektsiooni ajal on teatatud Reye' sündroomi tekkimisest.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca manustamist koos inaktiveeritud vaktsiinide või hooajalise vaktsiiniga Fluenz Tetra ei ole uuritud.

Olemas on andmed hooajalise gripi kolmevalentse elusvaktsiini (T/LAIV, intranasaalne) ja nõrgestatud elusvaktsiinide [leetrite-mumpsipunetistevaktsiin (MMR); tuulerõugete vaktsiin ja suukaudne poliomüeliidiviiruse vaktsiin] samaaegse manustamise kohta ning need viitavad, et Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca manustamine koos nende elusvaktsiinidega võib olla lubatav.

Kuna gripiviirusvastased ravimid võivad vähendada Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca efektiivsust, ei ole soovitatav vaktsineerida enne 48 tunni möödumist gripiviirusvastase ravi lõpetamisest. Gripiviirusvastaste ravimite manustamine kahe nädala jooksul pärast vaktsineerimist võib mõjutada vaktsiinile immuunvastuse kujunemist.

Kui gripiviirusvastaseid ravimeid ja Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatakse samal ajal, tuleb kliinilise hinnangu põhjal kaaluda ajastamist ja revaktsineerimise vajadust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca kasutamise kohta rasedatel puuduvad.

Vaktsiini T/LAIV ja hooajalise vaktsiini Fluenz Tetra kasutamise kohta rasedatel on mõõdukal hulgal andmeid. 138 naisel, kellele oli USA tervisekindlustuse andmebaasis oleva kirje kohaselt manustatud hooajalist vaktsiini T/LAIV, ei täheldatud olulisi kahjulikke toimeid.

AstraZeneca ohutusosalases andmebaasis olevas 300 teatise vaktsiini manustamise osas rasedatele ei märgatud mitte mingisuguseid ebatavalisi rasedusaegsete komplikatsioonide või lootele avalduva mõjuga seotud mustreid.

Nagu VAERS-i andmetes märgitud, ei täheldatud rasedusaegsete tüsistuste või lootele avalduva mõjuga seotud ebatavalisi mustreid ka 113 teatise rasedate kohta, kes olid saanud AstraZeneca (H1N1) 2009 intranasaalset monovalentset elusvaktsiini.

Vaktsiinidega T/LAIV ja Fluenz Tetra loomadel tehtud arengutoksilisuse uuringud ei näita otseseid ega kaudseid reproduktsioonitoksilisi toimeid. Mingil määral kinnitavad seda turuletulekujärgsed andmed hooajaliste vaktsiinide juhusliku tahtmatu kasutamise kohta raseduse ajal.

Tervishoiutöötajad peavad hindama Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca rasedatele manustamisest saadavat kasu ja võimalikku riski.

Imetamine

Ei ole teada, kas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca eritub inimese rinnapiima. Kuna mõned viirused erituvad inimese rinnapiima, ei tohi vaktsiini imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Andmed Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca võimaliku mõju kohta meeste ja naiste viljakusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecal ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ohutusprofiili hinnati piiratud arvul täiskasvanud isikutel.

Kliinilistes uuringutes oli Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ohutusprofiil võrreldav hooajaliste vaktsiinide T/LAIV ja Fluenz Tetra omadega (täpsemat teavet vt lõik 5.1).

Kliinilistes uuringutes on hinnatud kõrvaltoimete esinemissagedust 59 täiskasvanul vanuses 18...49 aastat, kes said vähemalt ühe annuse Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat. Lisaandmed on esitatud veel seitsme gripi alamtüübi vaktsiinikandidaatide uuringutes osaleva 289 täiskasvanu kohta ning monovalentse 2009 H1N1 pandeemilise gripi vaktsiini uuringutes osaleva 240 täiskasvanu ja 259 lapse kohta.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca kliinilistes uuringutes kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed tervetel täiskasvanutel olid peavalu (25,4%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (10,2%).

Lapsed

Kõrvaltoimete loetelu

Vaktsiinide T/LAIV ja Fluenz Tetra kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse järelevalve käigus rohkem kui 110 000 2...17-aastase lapse ja nooruki kohta saadud andmete alusel on teatatud järgmise sagedusega kõrvaltoimetest.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas näo turse, urtikaaria ja väga harva anafülaktilised reaktsioonid)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: vähenenud söögiisu

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: ninakinnisus/rinorröa

Aeg-ajalt: ninaverejooks

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: üldine halb enesetunne

Sage: püreeksia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alla 12-kuu vanused lapsed

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ei ole näidustatud kasutamiseks alla 12 kuu vanustel lastel (vt lõik 4.2). Selles vanuserühmas ei ole ravimi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Vaktsiini T/LAIV võrdlemiseks süstitava trivalentse gripivaktsiiniga aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus (MI-CP111) täheldati 6...11 kuu vanustel imikutel 180 päeva jooksul pärast viimast vaktsiiniannust (kõigil põhjustel) hospitaliseerimiste sageduse suurenemist (6,1% T/LAIV vs. 2,6% süstitav gripivaktsiin). Enamik hospitaliseerimistest olid seotud seedetrakti ja hingamisteede infektsioonidega ja leidsid aset hiljem kui kuus nädalat pärast vaktsineerimist. 12 kuu vanustel ja vanematel vaktsiini T/LAIV saanud lastel hospitaliseerimiste sagedus ei suurenenud; 12...23 kuu vanustel imikutel ja väikelastel oli hospitaliseerimiste sagedus 3,2% vaktsiiniga T/LAIV versus 3,5% süstitava gripivaktsiiniga.

Vilisev hingamine alla 24 kuu vanustel lastel

Samas uuringus täheldati 6...23 kuu vanustel imikutel ja väikelastel 42 päeva jooksul viliseva hingamise suuremat esinemissagedust (5,9% T/LAIV versus 3,8% süstitav gripivaktsiin). 12...23 kuu vanustel imikutel ja väikelastel oli vastavad näitajad 5,4% vaktsiiniga T/LAIV ja 3,6% süstitava gripivaktsiiniga. Seoses kliiniliselt olulise viliseva hingamisega hospitaliseeriti kokku 20 osalejat (12 T/LAIV, 0,3%; 8 süstitav gripivaktsiin, 0,2%). Ükski neist juhtudest ei lõppenud surmaga ja ükski hospitaliseeritud lastest ei vajanud mehhaanilist ventilatsiooni ega intensiivravi osakonda paigutamist. 24 kuu vanustel ja vanematel vaktsiini T/LAIV saajatel viliseva hingamise esinemissagedus ei suurenenud.

Kroonilised haigused

Kuigi on kindlaks tehtud vaktsiini T/LAIV ohutus kerge kuni mõõduka astmaga lastel ja noorukitel, on andmed teiste kopsuhaigustega või krooniliste südame ja veresoonekonna haiguste, ainevahetus- või neeruhaigustega laste kohta piiratud.

Ühes 6...17-aastaste astmaga laste uuringus (D153-P515) (hooajaline T/LAIV: n=1114, hooajaline süstitav gripivaktsiin: n=1115) ei täheldatud astma ägenemistes, keskmises ekspiratoorse tippvoolu kiiruses, astma sümptomite skooris ega öiste ärkamiste skooris ravirühmade vahel olulisi erinevusi. 15 päeva jooksul pärast vaktsineerimist oli viliseva hingamise esinemissagedus väiksem vaktsiini T/LAIV saajate seas võrreldes hooajalise inaktiveeritud vaktsiini saajatega (19,5% vs. 23,8%, p=0,02).

Mõõduka kuni raske astmaga 9...17-aastaste laste ja noorukite uuringus (AV010) (hooajaline T/LAIV: n=24, platseebo: n=24), esmane ohutuskriteerium, protsentuaalne muutus eeldatavas esimese sekundi forsseeritud ekspiratoorses mahus (FEV₁), mõõdetud enne ja pärast vaktsineerimist, ravirühmades ei erinenud.

Muud patsientide erirühmad:

Nõrgenenud immuunsus

Üldiselt on vaktsiini T/LAIV ohutusprofiil piiratud hulgal isikutel, kellel on kergelt kuni mõõdukalt HIV-ga mitteseotud nõrgenenud immuunfunktsioon, asümptomaatiline või kerge sümptomaatikaga HIV-infektsioon või vähk (soliiduumorid ja hematoloogilised pahaloomalised kasvajakasvud), võrreldavad ohutusprofiiliga tervetel isikutel ja ei viita mingitele ebasoodsatele toimetele. Raske immunosupressiooniga isikute kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.4). Pandeemia situatsioonis võib Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca kasutamist kerge kuni mõõduka immunosupressiooniga isikutele kaaluda pärast selle isiku puhul oodatava kasu ja võimaliku riski hindamist.

Turuletulekujärgne kogemus hooajalise vaktsiiniga T/LAIV

Väga harva on teatatud ka Guillaini-Barré sündroomist ja Leigh' sündroomi (mitokondriaalne entsefalomüopaatia) sümptomite ägenemisest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vähesel arvul uuritud patsientidele, kellele manustati Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca müügiloa eelsetes kliinilistes uuringutes, ei ole soovituslikust suurema annuse manustamisest teatatud. Nõrgestatud elusa hooajalise gripivaktsiini kasutamise kogemusele tuginedes on eeldatav, et soovituslikust annusest suurema annuse manustamisel esinev kõrvaltoimete profiil on võrreldav Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca soovitatava annuse puhul täheldatuga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiinid, gripiviirus, elus, nõrgestatud; ATC kood: J07BB03

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecas sisalduvad gripiviiruse tüved on (a) külmakohanenud (kk); (b) temperatuuritundlikud (tt); ja (c) nõrgestatud (n). Kaitsva immuunsuse esilekutsumiseks peab viirus vaktsineeritu ninaneelu limaskestast rakud nakatama ja neis paljunema.

Kliinilised uuringud

Selles lõigus kirjeldatakse Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecaga läbiviidud kolmes keskses uuringus täiskasvanutel täheldatud kliinilisi kogemusi. Lisaks peetakse toetavateks ka AstraZeneca 2009 H1N1 pandeemilise vaktsiini LAIV ja hooajalise vaktsiini T/LAIV uuringute

andmeid, sest kõik need vaktsiinid on toodetud samal viisil, nende manustamistee on sama ning neid on uuritud peamiselt varem vaktsineerimata isikutel.

Uuringud lastel

H1N1 pandeemiline vaktsiin LAIV 2...17-aastastel lastel

2009. aasta H1N1 pandeemia jaoks väljatöötatud gripiviiruse monovalentse nõrgestatud elusvaktsiini (A/California/7/2009 alusel) kliinilises uuringus MI-CP217 hinnati selle ohutust ja kirjeldati immunogeensust kokku 326-l randomiseeritud osalejal (259 osalejat said monovalentset vaktsiini; 65 osalejat platseebot) ning 324 osalejat said ühe annuse uuritavat vaktsiini. Neist osalejatest 319 said teise annuse (256 osalejat said monovalentset vaktsiini; 63 osalejat platseebot).

Lastel, olenemata nende serostaatusest enne uuringu algust, olid seroreaktsiooni määrad pärast monovalentse vaktsiini saamist 15. Päeval ja 29. Päeval vastavalt 7,8% ja 11,1% ning 57. Päeval 32,0%. Platseebo saajatel, olenemata nende serostaatusest enne uuringu algust, olid seroreaktsiooni määrad 15. Ja 29. Päeval 6,3% ja 57. Päeval 14,5%. Seroreaktsiooni määrad oli pisut kõrgemad nende osalejate seas, kes enne uuringu algust olid seronegatiivsed. USA nakkustõrjekeskuse CDC poolt läbiviidud jälgimisuuringus (Griffin jt, 2011) hinnati H1N1 pandeemilise gripi elusvaktsiini LAIV efektiivsuse määraks 2...9-aastastel lastel 81,9% ((95% CI: 13,6, 96,2).

T/LAIV efektiivsus

Andmed vaktsiini T/LAIV efektiivsuse kohta lastel on saadud üheksast kontrollitud uuringust, milles osales rohkem kui 20 000 imikut, väikelast, last ja noorukit ning mis viidi läbi seitsme gripihooaja ajal. Neli platseeboga kontrollitud uuringut hõlmasid teise hooaja revaktsineerimist. Vaktsiini T/LAIV paremus võrreldes süstitava gripivaktsiiniga ilmnas kolmes võrdlusravimiga kontrollitud uuringus. Kokkuvõtet efektiivsustulemuste kohta lastel vt tabelites 1 ja 2.

Tabel 1 T/LAIV efektiivsus platseeboga kontrollitud uuringutes lastel

Uuringu number	Piirkond	Vanusevahemik ^a	Uuringu osalejate arv ^b	Gripihooaeg	Efektiivsus (95% CI) ^c Vastavad tüved	Efektiivsus (95% CI) ^c Kõik tüved, sõltumata vastavusest
D153-P502	Euroopa	6...35 k	1616	2000–2001	85,4% (74,3, 92,2)	85,9% (76,3, 92,0)
			1090	2001–2002	88,7% (82,0, 93,2)	85,8% (78,6, 90,9)
D153-P504	Aafrika Ladina- Ameerika	6...35 k	1886	2001	73,5% (63,6, 81,0) ^d	72,0% (61,9, 79,8) ^d
			680	2002	73,6% (33,3, 91,2)	46,6% (14,9, 67,2)
D153-P513	Aasia/ Okeania	6...35 k	1041	2002	62,2% (43,6, 75,2)	48,6% (28,8, 63,3)
D153-P522	Euroopa, Aasia/ Okeania, Ladina- Ameerika	11...24 k	1150	2002–2003	78,4% (50,9, 91,3)	63,8% (36,2, 79,8)
D153-P501	Aasia/ Okeania	12...35 k	2764	2000–2001	72,9% (62,8, 80,5)	70,1% (60,9, 77,3)
			1265	2001–2002	84,3% (70,1, 92,4) ^e	64,2% (44,2, 77,3) ^e
AV006	USA	15...71 k	1259	1996–1997	93,4% (87,5, 96,5)	93,4% (87,5, 96,5)
			1358	1997–1998	100% (63,1, 100)	87,1% (77,7, 92,6) ^f

^ak = kuud

^b1. Ja 2. Aastal esmase efektiivsuse analüüsi uuringutes osalejate arv.

^cKultuuris kinnitatud grippi haigestumise vähenemine võrreldes platseeboga.

^dKliinilise uuringu D153 P504 kohta esitatud andmed on uuringus osalejate kohta, kes said kaks annust uuringuvaktsiini või platseebot. Eelnevalt vaktsineerimata uuringus osalejatel, kes said ühe annuse 1. Aastal, oli efektiivsus vastavalt 57,7% (95% CI: 44,7; 67,9) võrreldes vastavate tüvedega, ja 56,3% (95% CI: 43,1; 66,7) olenemata vastavusest, toetades seega kaheannuselise vaktsiini vajadust eelnevalt vaktsineerimata lastel.

^eUuringus D153-P501 osalejatel, kes said 1. Aastal kaks annust ja 2. Aastal platseebot, oli efektiivsus 2. Aastal vastavalt 56,2% (95% CI: 30,5; 72,7) võrreldes vastavate tüvedega ja 44,8% (95% CI: 18,2; 62,9) võrreldes kõigi tüvedega sõltumata vastavusest, toetades seega teisel hooajal revaktsineerimise vajadust.

^fPrimaarne ringlev tüvi oli antigeeniliselt erinev vaktsiinis olevast tüvest H3N2; efektiivsus võrreldes mittevastava tüvega A/H3N2 oli 85,9% (95% CI: (75,3, 91,9)).

Tabel 2 T/LAIV suhteline efektiivsus lastel võrdlusravimiga (hooajalise süstitava gripivaktsiiniga) tehtud kliinilistes uuringutes

Uuringu number	Piirkond	Vanusevahemik ^a	Uuringus osalejate arv	Gripihooaeg	Parandatud efektiivsus (95% CI) ^b Vastavad tüved	Parandatud efektiivsus (95% CI) ^b Kõik tüved, olenemata vastavusest
MI-CP111	USA, Euroopa, Aasia/Okeaania	6...59 k	7852	2004-2005	44,5% (22,4, 60,6) vähem haigusjuhte kui süstitava vaktsiiniga	54,9% (45,4, 62,9) ^c vähem haigusjuhte kui süstitava vaktsiiniga
D153-P514	Euroopa	6...71 k	2085	2002-2003	52,7% (21,6, 72,2) vähem haigusjuhte kui süstitava vaktsiiniga	52,4% (24,6, 70,5) ^d vähem haigusjuhte kui süstitava vaktsiiniga
D153-P515	Euroopa	6...17 a	2211	2002-2003	34,7% (3,9, 56,0) vähem haigusjuhte kui süstitava vaktsiiniga	31,9% (1,1, 53,5) vähem haigusjuhte kui süstitava vaktsiiniga

^ak = kuud a = aastad Vanusevahemik vastavalt uuringuplaanis kirjeldatule.

^cKultuuris kinnitatud grippi haigestumise vähenemine võrreldes süstitava gripivaktsiiniga.

^e3686 imikul ja väikelapsel vanuses 6...23 kuud oli T/LAIV puhul 55,7% (39,9; 67,6) vähem haigusjuhte kui süstitava gripivaktsiiniga ja 4166 lapsel vanuses 24...59 kuud 54,4% (41,8; 64,5) vähem haigusjuhte.

^d476 imikul ja väikelapsel vanuses 6...23 kuud oli T/LAIV puhul 64,4% (1,4; 88,8) vähem haigusjuhte kui süstitava gripivaktsiiniga ja 1609 lapsel vanuses 24...71 kuud 48,2% (12,7; 70,0) vähem haigusjuhte.

P/LAIV H5N1 vaktsiin

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta gripiinfektsiooni ennetamisel. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

See ravimpreparaat on saanud müügilooa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Raviamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

Uuringud täiskasvanutel

Täiskasvanud vanuses 18...49 aastat

Kliinilises uuringus CIR 217 hinnati A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) gripi isolaadist saadud nõrgestatud elusvaktsiini ohutust, nakatamisvõimet ja immunogeensust 21 osalejal, kes said ühe $10^{6.7}$ koekultuuri nakatava mediaanannuse (TCID₅₀), neist 18 osalejat said neli kuni kaheksa nädalat hiljem teise annuse. Veel kakskümmend üks osalejat said ühe annuse vaktsiiniviirust $10^{7.5}$ TCID₅₀, neist 19 osalejat said neli kuni kaheksa nädalat hiljem teise annuse. Pärast ühte või kahte $10^{6.7}$ TCID₅₀ vaktsiiniannust tuvastati hemaglutinatsiooni inhibitsioon (HAI) ja IgA seroreaktsioonid võrdsest 10%-l osalejatest ning ninaloputiseproovi IgA reaktsioon tuvastati 24%-l osalejatest. Pärast ühte või kahte $10^{7.5}$ TCID₅₀ vaktsiiniannust tuvastati HAI ja IgA seroreaktsioonid 10%-l ja 52%-l osalejatest ning ninaloputiseproovi IgA reaktsioon tuvastati 19%-l osalejatest.

Kliinilises uuringus CIR 239 hinnati A/Hongkong/213/2003 (H5N1) gripi isolaadist saadud nõrgestatud elusvaktsiini ohutust, nakatamisvõimet ja immunogeensust 17 osalejal, kes said isoleeritult ühe annuse intranasaalset vaktsiini $10^{7.5}$ TCID₅₀, neist 16 osalejat said neli kuni kaheksa nädalat hiljem teise annuse. Pärast esimest ega teist vaktsiiniannust ei tuvastatud ühelgi osalejatest HAI reaktsiooni. Nii IgA seroreaktsioon kui ka ninaloputiseproovi reaktsioon tuvastati 18%-l osalejatest.

Täiskasvanud vanuses 22...54 aastat

Kliinilises uuringus CIR 277 hinnati, kas varem pandeemilise H5N1 gripi nõrgestatud elusvaktsiini saanud isikud olid saanud algannuse või saavutanud pikaajalise immuunsuse, mida oleks võimalik tuvastada pärast järgnevat inaktiveeritud H5N1 vaktsiini manustamist. Uuringusse värvati 69 osalejat jagatuna viide rühma: 1. Rühma kaasati 11 osalejat, kes olid varem saanud kaks annust A/Vietnam/1203/2004 H5N1 pandeemilise gripi nõrgestatud elusvaktsiini (P/LAIV) aastatel 2006–2007; 2. Rühma kaasati 10 osalejat, kes olid varem saanud kaks annust A/Hongkong/213/2003 H5N1 P/LAIV-d 2007. Aastal; 3. Rühma kaasati kaheksa osalejat, kes olid varem saanud kaks annust A/British Columbia/CN-6/2004 H7N3 P/LAIV-d 2010. Aastal (P/LAIV kontrollrühmana); nii 4. Kui ka 5. Rühma kaasati 20 osalejat, keda varem ei olnud gripi nõrgestatud elusvaktsiiniga vaktsineeritud ja kes ei olnud gripiga H5 kokku puutunud. 1. Kuni 4. Rühma osalejad said ühe 45 µg annuse A/Vietnam/1203/2004 pandeemilise gripi inaktiveeritud vaktsiini (P/IIV), 5. Rühma osalejad said ligikaudu 28-päevase vahega kaks annust.

Algannuse vaktsiini P/LAIV H5N1 saanud osalejatel tekkis aktiivne antikehade moodustumine metsikut tüüpi H5N1 viiruse vastu pärast järgnevat kokkupuudet inaktiveeritud H5N1 vaktsiiniga, kuigi enamikul osalejatest pärast esimest kahte annust sellist antikehade moodustumist ei täheldatud. Algannuse vaktsiini A/Vietnam/1203/2004 P/LAIV või A/Hongkong/213/2003 P/LAIV saanud osalejatel oli inaktiveeritud H5N1 vaktsiini ühekordsele annusele märkimisväärselt parem vastus kui varem P/LAIV-ga vaktsineerimata osalejatel. Algannuse A/Vietnam/1203/2004 P/LAIV-d saanud osalejatel oli ka antikehade moodustumine intensiivsem kui varem P/LAIV-ga vaktsineerimata osalejatel pärast inaktiveeritud vaktsiini kahte annust (vt tabelit 3).

Tabel 3 Antikeha reaktsioonid seerumi mikroneutralisatsioonialaüsil (MN) ja hemaglutinatsiooni inhibitsioonil (HAI) 28. Ja 56. Päeval pärast inaktiveeritud H5N1 vaktsiini manustamist

Uuringurühm	P/LAIV algannus	Vietnam 2004 inaktiveeritud vaktsiini annuste arv	Osalejate arv	28 päeva pärast inaktiveeritud vaktsiini ^a				56 päeva pärast inaktiveeritud vaktsiini ^a			
				Tiitri geomeetriline keskmine		Neljakordse antikehade kontsentratsiooni suurenemise ga osalejad (protsent) ^b		Tiitri geomeetriline keskmine		Neljakordse antikehade kontsentratsiooni suurenemise ga osalejad (protsent) ^b	
				MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI
1	H5N1 Vietnam 2004	1	11	48	87	73	73	25	66	55	82
2	H5N1 Hong Kong 2003	1	10	31	29	60	50	22	21	60	40
4	Puuduva d	1	20	7	8	10	10	4	8	10	10
5	Puuduva d	2	20 ^c	11	15	30	40	19	21	56	50

Andmeid kolmanda rühma, algselt H7N3 P/LAIV vaktsiini saanute kohta ei ole näidatud.

^a1. Kuni 4. Rühma kohta on päevade arv antud pärast ainsat vaktsiini P/IIV annust ja 5. Rühma kohta pärast esimest P/IIV annust kahest.

^bSeroloogiline vastus on defineeritud kui antikehade tiitri suurenemine ≥ 4 korda ($\geq 1 : 20$).

^cSeerumiproovid saadi 28. Päeval 3. Rühma seitsmelt osalejalt ja 56. Päeval 5. Rühma 18 osalejalt.

Algannuse vaktsiini P/LAIV H5N1 saanud osalejatel tekkisid kiiresti antikehad. Üheteistkümnest seitsmel (64%) 1. Rühma osalejalt (u A/Vietnam/1204/2004 [H5N1]) oli 7. Päevaks pärast inaktiveeritud vaktsiini saamist HAI antikehade tiiter suurenenud ≥ 4 korda, ravivastusega osalejatel oli tiitri geomeetriline keskmine (GMT) 165, vahemik 20...1280. Varem P/LAIV-ga vaktsineerimata osalejatest ainult 10%-l oli 7. Päevaks tiiter suurenenud ≥ 4 korda. Algannuse vaktsiini P/LAIV H5N1 saanud osalejatel oli ka antikehade moodustumine ulatuslikum. Algannuse H5N1 P/LAIV-d saanud osalejatel kujunesid vastuseks antikehad, mis neutraliseerisid kaks või rohkem H5N1 viiruste klaadi A/Goose/Guangdong/1996 H5N1 liinist, samas tekkisid mõnel kaheannuselise inaktiveeritud H5N1 vaktsiini rühma osalejalt isegi teise klaadi viirusi neutraliseerivad antikehad. Antikehade afiinsus HA1 H5 HA suhtes oli algannuse H5N1 P/LAIV-d saanud rühmades oluliselt suurem kui kaheannuselise inaktiveeritud vaktsiini rühmas, mis korreleerus teise klaadi H5N1 neutraliseerimisega.

Sarnaseid reaktsioone täheldati algannuse vaktsiine P/LAIV H7N7 ja H7N9 saanud osalejatel, kellel kujunesid vastavate metsikut tüüpi viiruste suhtes aktiivsed antikehad pärast järgnevat kokkupuudet sama alamtüübi inaktiveeritud vaktsiiniga. Vaktsiini H7N7 P/LAIV kasutamisel tuvastati üheksal isikul kolmeteistkümnest tugevad seerumi antikehareaktsioonid nii MN-i kui ka HAI abil, tiitri tippväärtused saavutati 14. Päevaks. Vaktsiini H7N9 P/LAIV kasutamisel kujunes kaheksal isikul 14-st, kes said ühe annuse vaktsiini, ja 13-l isikul 16-st, kes said kaks annust vaktsiini, intensiivne antikehade moodustumine; tiitri tippväärtusi täheldati jälle 14. Päeval.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca mittekliinilised andmed ning hooajaliste vaktsiinide T/LAIV ja Fluenz Tetra kroonilise toksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja arengutoksilisuse, paikse talutavuse ja neurovirulentsuse konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud spetsiifilist ohtu inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Dikaaliumfosfaat
Kaaliumdivesinikfosfaat
Želatiin (sea päritolu, tüüp A)
Arginiinvesinikkloriid
Naatriumglutamaatmonohüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda vaktsiini teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoidke ninaaplikaatorit karbis valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib vaktsiini ühe korra külmikust välja võtta ja hoida seda maksimaalselt 12 tundi temperatuuril kuni 25 °C. Stabiilsusandmetel püsivad vaktsiini koostisosad stabiilsena 12 tundi temperatuuril 8°C...25°C. Pärast seda perioodi tuleb Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca kohe ära kasutada või minema visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat turustatakse 0,2 ml suspensioonina ühekordselt kasutatavas ninaaplikaatoris (I tüüpi klaasist), millel on otsik (polüpropüleenist, polüetüleenist ülekandeklapiga), otsiku kaitsekork (sünteesilisest kummist), kolvivarras, kolvi punnkork (butüülkummist) ja annusejagamisklamber.

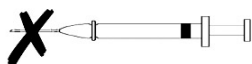
Pakendis on 10 aplikaatorit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamine

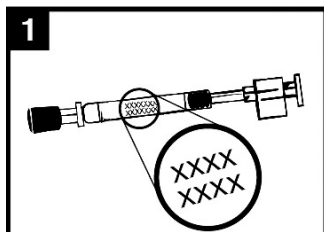
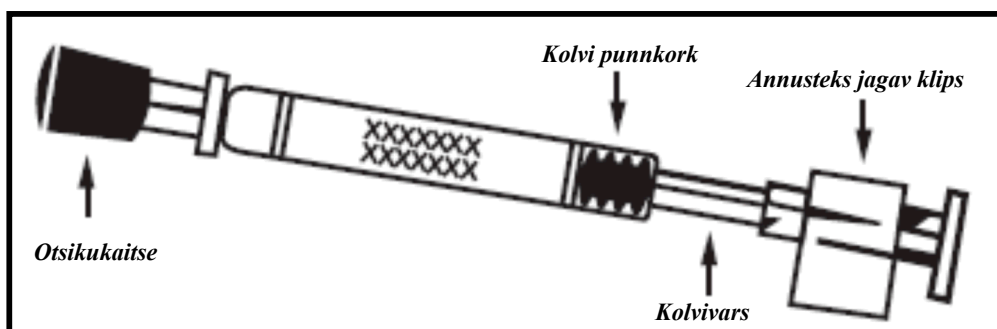
Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ON AINULT NASAALSEKS KASUTAMISEKS.

- MITTE KASUTADA KOOS NÕELAGA. Mitte süstida.



- Ärge kasutage Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat pärast kõlblikkusaja möödumist või kui pihusti näib olevat kahjustunud, näiteks kui kolb loksab või on pihustist välja tulnud või kui esinevad lekkimise tunnused.
- Enne manustamist kontrollige vaktsiini välimust. Suspensioon peab olema värvitu kuni kahvatukollane, läbipaistev kuni veiklev. Võib sisaldada väikseid valgeid osakesi.
- Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatakse jagatud annusena mõlemasse ninasõõrmesse.
- Pärast poole annuse manustamist ühte ninasõõrmesse manustage teine pool annusest kohe või lühikese aja möödudes teise ninasõõrmesse.
- Vaktsiini manustamise ajal võib patsient normaalselt hingata – puudub vajadus aktiivselt sisse hingata või nina kaudu õhku sisse tõmmata.
- Etapiviisilisi manustamisjuhiseid vaadake Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca manustamisskeemilt (joonis 1).

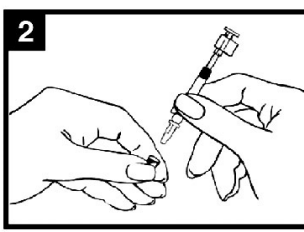
Joonis 1 Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca manustamine



1 Kontrollige

kõlblikkusaega

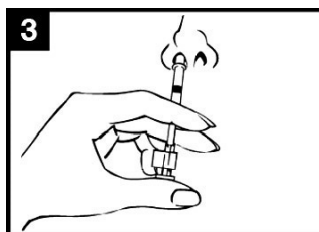
Ravimit ei tohi kasutada peale aplikaatori etiketil märgitud kuupäeva.



2 Valmistage aplikaator

ette

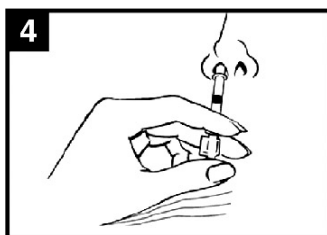
Eemaldage otsikult kummist kaitsekork. Ärge eemaldage aplikaatori teises otsas olevat annusteks jagavat klambrit.



3 Asetage aplikaator

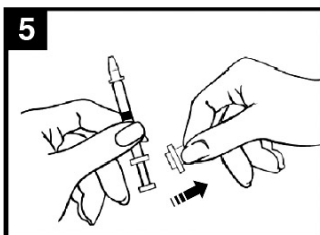
kohale

Püstises asendis patsiendile pannakse otsik täpselt ninasõõrmesse, et tagada Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ninna pihustamine.



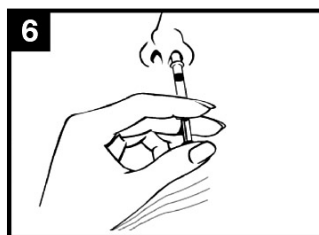
4 Suruge kolb alla

Suruge kolb ühe liigutusega alla **nii kiiresti kui võimalik**, kuni annusteks jagav klamber ei lase kolbi edasi liigutada.



5 Eemaldage annusteks jagav klamber

Teise ninasõõrmesse manustamiseks pigistage annusteks jagavat klambrit ja eemaldage see kolvi küljest.



6 Pihustage vaktsiin teise ninasõõrmesse

Ülejäänud vaktsiini manustamiseks asetage aplikaatori otsik **teise ninasõõrmesse** ja suruge kolb **võimalikult kiiresti** alla.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1089/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. Mai 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. Märts 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool, L24 9JW
Ühendkuningriik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Holland

MedImmune UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool, L24 9JW
United Kingdom

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded (PSURid)**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi PSURide esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**>

Ei kohaldata

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa väljastamise järgsed mittesekkuvad ohutusuuringud (PASS) Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca taluvuse edasiseks uurimiseks ja kõrvaltoimete esinemissageduse hindamiseks, erihuviga lastel ja noorukitel. Müügiloa hoidja peab järgmise väljakuulutatud pandeemia jooksul läbi viima kohordi prospektiivse vaatlusliku ohutusuuringu ulatusliku laste ja noorukite valimiga vanuses alates 12. elukuust kuni 18-aastaseks saamiseni. Müügiloa hoidja peab esitama selle uuringu lõplikud tulemused.	Pärast pandeemia väljakuulutamist Euroopa Liidus ja pärast pandeemiava ktsiini kasutuselevõttu
Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca tõhususe edasiseks kinnitamiseks peab müügiloa hoidja järgmise väljakuulutatud pandeemia jooksul läbi viima vaatlusliku tõhususuuringu laboratoorselt kinnitatud gripi suhtes lastel ja noorukitel vanuses alates 12. elukuust kuni 18-aastaseks saamiseni. Müügiloa hoidja peab esitama selle uuringu lõplikud tulemused.	Pärast pandeemia väljakuulutamist Euroopa Liidus ja pärast pandeemiava ktsiini kasutuselevõttu
Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ohutuse ja reaktiivsuse edasiseks uurimiseks peab müügiloa hoidja järgmise väljakuulutatud pandeemia jooksul läbi viima avatud, ühe ravirühmaga sekkuva uuringu P/LAIV ohutuse ja immunogeensuse hindamiseks lastel ja noorukitel vanuses alates 12. elukuust kuni 18-aastaseks saamiseni. Müügiloa hoidja peab esitama selle uuringu lõplikud tulemused.	Pärast pandeemia väljakuulutamist Euroopa Liidus ja pärast pandeemiava ktsiini kasutuselevõttu
Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca tüvepõhise kõlblikkusaja määramiseks peab müügiloa hoidja tekitama tüvespetsiifilised stabiilsuse andmed tegeliku pandeemiatüve kohta. Müügiloa hoidja peab esitama selle uuringu lõplikud tulemused.	Järgmise pandeemiava ktsiini kinnitamise ajal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 ÜHEKORDSELT KASUTATAVAT NINAAPLIKAATORIT PAKENDIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ninasprei, suspensioon
Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (elus, nõrgestatud, nasaalne)

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Järgmiste gripiviiruse* tüvede** reassortant (nõrgestatud elusvaktsiin):

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) tüvi (A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)	10 ^{7,0±0,5} FFU 0,2 ml annuses
---	---

3. ABIAINETE LOETELU

Abiained: sahharoos, dikaaliumfosfaat, kaaliumdivesinikfosfaat, želatiin (sea päritolu, tüüp A), arginiinvesinikkloriid, naatriumglutamaatmonohüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Ninasprei, suspensioon
10 ühekordselt kasutatavat ninaaplikaatorit (igas 0,2 ml).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult nasaalseks kasutamiseks. Mitte süstida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Kaitsta valguse eest.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1089/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ÜHEKORDESELT KASUTATAV NINAAPLIKAATOR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult nasaalseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, ninasprei suspensioon Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (nõrgestatud elusvaktsiin, nasaalne)

- ▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.



Enne vaktsiini manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- See vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat
3. Kuidas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ja milleks seda kasutatakse

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca on vaktsiin gripi ennetamiseks ametlikult väljakuulutatud pandeemia korral. Seda kasutatakse lastel ja noorukitel alates 12 kuust kuni 18-aastaseks saamiseni.

Pandeemiline gripp on gripp, mis ilmub vähem kui kümneaastase kuni mitmekümneaastase vahega. See levib kiiresti üle maailma. Pandeemilise gripi sümptomid sarnanevad tavalise gripi omadega, kuid võivad olla raskemad.

Kuidas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca toimib

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sarnaneb Fluenz Tetraga (nelja tüve sisaldav ninakaudne ehk nasaalne gripivaktsiin), selle vahega, et Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca annab kaitse ainult ametlikult väljakuulutatud pandeemiat põhjustava gripiviiruse tüve vastu.

Kui inimesele manustatakse vaktsiini, hakkab immuunsüsteem (organismi loomulik kaitsesüsteem) tootma gripiviiruse vastaseid kaitsekehi. Mitte ükski vaktsiini koostisaine ei põhjusta grippi.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca vaktsiini viirus on kasvanud kanamunades. Ametlikult väljakuulutatud pandeemia puhuks vaktsiini tootmisel kasutati Maailma Terviseorganisatsiooni soovitatud gripiviiruse tüve.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat

Teile ei tohi manustada Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat:

- kui teil on varem tekkinud raske allergiline reaktsioon (st eluohtlik) munade, munavalkude, gentamütsiini või želatiini või selle vaktsiini mis tahes koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6 „Pakendi sisu ja muu teave”). Teavet allergiliste reaktsioonide nähtude kohta vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”. Pandeemia korral võib arst teile siiski vaktsineerimist soovitada, eeldusel, et allergilise reaktsiooni tekkimisel vajalik arstiabi on vajaduse korral kohe kättesaadav.

Kui midagi eelloetletust käib teie kohta, **teatage sellest oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga enne vaktsiini manustamist:

- kui laps on alla 12 kuu vana. Alla 12 kuu vanused lapsed ei tohi seda vaktsiini saada, sest võivad tekkida kõrvaltoimed.
- kui teil on varem tekkinud mõni allergiline reaktsioon (st mitte äkki tekkinud eluohtlik allergiline reaktsioon) munade, munavalkude, gentamütsiini või želatiini või selle vaktsiini mis tahes koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6 “Pakendi sisu ja muu teave”).
- kui te juba võtate atsetüülsalitsüülhapet (aine, mida leidub paljudes valuvaigistavates ja palavikku alandavates ravimites), sest on risk väga harva esineva, aga raske haiguse (*Reye’ sündroom*) tekkeks.
- kui teil on verehaigus või vähkkasvaja, mis teie immuunsüsteemi mõjutab.
- kui teie arst on teile öelnud, et teil on mõne haiguse, ravimi või muu ravi tagajärjel nõrgenenud immuunsüsteem.
- kui teil on raske astma või teil on praegu vilisev hingamine.
- kui te olete lähedases kontaktis kellegagi, kelle immuunsüsteem on väga nõrk (näiteks pärast luuüdi siirdamist isoleerimist vajav patsient).

Kui midagi eelloetletust käib teie kohta, **teatage sellest enne vaktsineerimist oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.** Tema otsustab, kas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca on teile sobiv.

Muud ravimid, muud vaktsiinid ja Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca

Teatage oma arstile, kui vaktsineeritav isik kasutab, on hiljuti kasutanud või kavatses kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas retseptita müüdavaid ravimeid.

- Ärge andke lastele atsetüülsalitsüülhapet (aine, mida leidub paljudes valuvaigistavates ja palavikku alandavates ravimites) neli nädalat pärast vaktsineerimist Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecaga, välja arvatud juhul, kui teie arst, meditsiiniõde või apteeker seda soovitab, sest on risk väga harva esineva, aga raske haiguse tekkeks, mis võib kahjustada aju ja maksa (*Reye’ sündroom*).
- Ei ole soovitatav Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca manustamine samal ajal teiste gripiviirusele mõjuvate viirusvastaste ravimitega nagu *oseltamiviir* ja *sanamiviir*. See võib vaktsiini efektiivsust vähendada.

Teie arst, meditsiiniõde või apteeker otsustab, kas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat võib teile manustada teiste vaktsiinidega samal ajal.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne vaktsineerimist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Tema otsustab, kas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca on teile sobiv.
- Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ei ole soovitatav imetavatele naistele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

- Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatakse

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatakse arsti, meditsiiniõe või apteekri järelevalve all.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat tohib kasutada ainult ninaspreina.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat ei tohi süstida.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca manustatakse spreina mõlemasse ninasõõrmesse. Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca manustamise ajal võite te normaalselt hingata. Te ei pea aktiivselt sisse hingama ega nina kaudu õhku sisse tõmbama.

Annustamine

Soovitav annus lastele ja noorukitele on 0,2 ml Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatuna 0,1 ml kaupa mõlemasse ninasõõrmesse. **Kõik lapsed** saavad teise, korduvannuse vähemalt neli nädalat pärast esimest annust.

Kui teil on selle vaktsiini kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Vaktsiiniga tehtud kliinilistes uuringutes olid enamik kõrvaltoimeid kergeloomulised ja lühiajalised.

Kui te soovite rohkem teavet Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca võimalike kõrvaltoimete kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked:

Väga harv

(võib esineda kuni 1 inimesel 1 0 000-st)

- raske allergiline reaktsioon: raske allergilise reaktsiooni tunnused võivad olla õhupuudus ja näo või keele turse.

Kui te ülalnimetatud tunnuseid märkate, **rääkige sellest kohe arstile või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda.**

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat saanud täiskasvanutega tehtud kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamad kõrvaltoimed peavalu ja ülemiste hingamisteede infektsioon (nina, kurgu ja nina kõrvalkoobaste põletik).

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca teised võimalikud kõrvaltoimed lastel ja noorukitel:

Väga sage

(võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- ninavesisus või -kinnisus;
- vähenenud söögiisu;
- nõrkus.

Sage

(võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- palavik;
- lihasvalud;
- peavalu.

Aeg-ajalt

(võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- lööve;
- ninaverejooks;
- allergilised reaktsioonid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud aplikaatori etiketil pärast tähti EXP.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoidke ninaaplikaatorit karbis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sisaldab

Toimeaine on:

Järgmiste gripiviiruse* (elus, nõrgestatud) tüvede** reassortant:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) tüvi
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7.0\pm 0.5}$ FFU***

0,2 ml annuse kohta

* paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades.

** toodetud Vero rakkudes pöördgeneetika meetodil. See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO).

*** fluorestseeruva kolde ühikud (fluorescent focus units, FFU)

Vaktsiin vastab Maailma Terviseorganisatsiooni soovitudele ja EL-i otsusele ning sobib kasutamiseks pandeemia korral.

Teised koostisained on: sahharoos, dikaaliumfosfaat, kaaliumdivesinikfosfaat, želatiin (sea päritolu, tüüp A), arginiinvesinikkloriid, naatriumglutamaatmonohüdraat, süstevesi.

Kuidas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca välja näeb ja pakendi sisu

See vaktsiin on ninasprei suspensiooni kujul ühekordselt kasutatavas ninaaplikaatoris (0,2 ml), pakendis on 10 aplikaatorit.

Suspensioon on värvitu kuni kahvatukollane, läbipaistev kuni kergelt hägune. Võib sisaldada väikesi valgeid osakesi.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB,
SE-151 85
Södertälje,
Rootsi

Tootja

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Holland

MedImmune, UK Limited,
Plot 6, Renaissance Way,
Boulevard Industry Park,
Speke,
Liverpool L24 9JW,
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +36 1883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca A/S
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2-10 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Ravim on saanud tingimusliku müügiloa.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

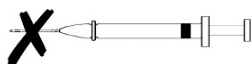
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Juhised tervishoiutöötajatele

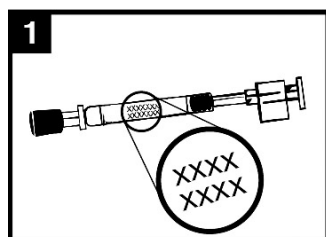
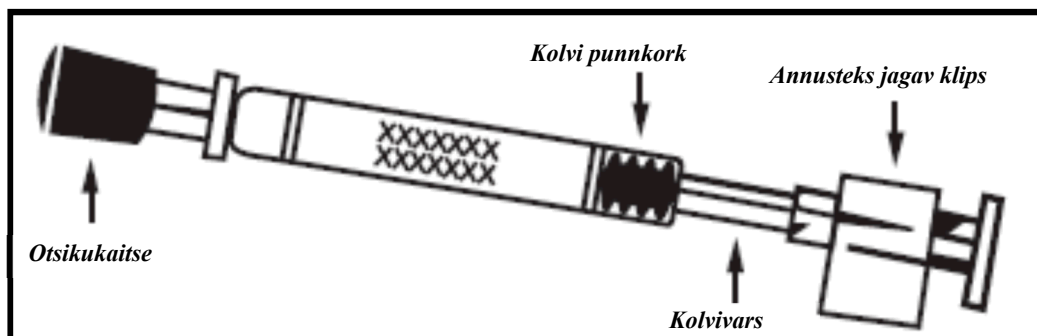
See teave on mõeldud ainult tervishoiutöötajatele.

Pandeemilise gripi vaktsiin H5N1 AstraZeneca on ainult nasaalseks kasutamiseks.

- **Mitte kasutada koos nõelaga.** Mitte süstida.

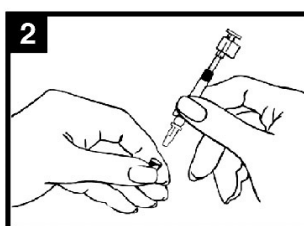


- Ärge kasutage Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat pärast kõlblikkusaja möödumist või kui pihusti näib olevat kahjustunud, näiteks kui kolb loksus või on pihustist välja tulnud või kui esinevad lekkimise tunnused.
- Enne manustamist kontrollige vaktsiini välimust. Suspensioon peab olema värvitu kuni kahvatukollane, läbipaistev kuni veiklev. Võib sisaldada väikseid valgeid osakesi.
- Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatakse jagatud annustena mõlemasse ninasõõrmesse. (Vaadake ka lõiku 3. „Kuidas Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZenecat manustatakse“).
- Pärast poole annuse manustamist ühte ninasõõrmesse manustage teine pool annusest kohe või lühikese aja möödudes teise ninasõõrmesse.
- Patsient võib vaktsiini manustamise ajal normaalselt hingata – puudub vajadus aktiivselt sisse hingata või nina kaudu õhku sisse tõmmata.



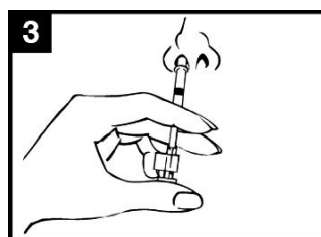
1 Kontrollige kõlblikkusaega

Ravimit ei tohi kasutada peale aplikaatori etiketil märgitud kuupäeva.



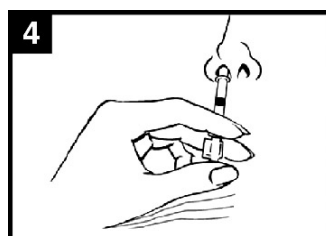
2 Valmistage aplikaator ette

Eemaldage otsikult kummist kaitsekork. Ärge eemaldage aplikaatori teises otsas olevat annusteks jagavat klambrit.



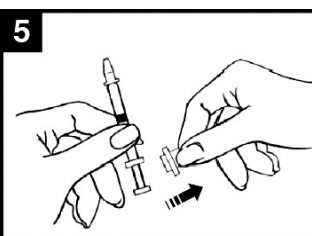
3 Asetage aplikaator kohale

Püstises asendis patsiendile pannakse otsik täpselt ninasõõrmesse, et tagada Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca nina pihustamine.



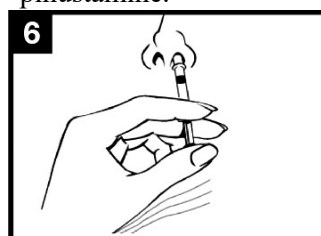
4 Suruge kolb alla

Suruge kolb ühe liigutusega alla **nii kiiresti kui võimalik**, kuni annusteks jagav klamber ei lase kolbi edasi liigutada.



5 Eemaldage annusteks jagav klamber

Teise ninasõõrmesse manustamiseks pigistage annusteks jagavat klambrit ja eemaldage see kolvi küljest.



6 Pihustage vaktsiin teise ninasõõrmesse

Ülejäänud vaktsiini manustamiseks asetage aplikaatori otsik **teise ninasõõrmesse** ja suruge kolb **võimalikult kiiresti** alla.

Nõuandeid säilitamise ja hävitamise kohta **vt lõik 5**.