

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pršilo za nos, suspenzija
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (živo, oslabljeno, nazalno)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,2 ml) vsebuje:

Reasortirani virus gripe* (živ, oslabljen) seva**:

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

* Namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev.

** Pridobljen v celicah VERO s tehnologijo reverzne genetike. To cepivo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

*** Fluorescentna fokusna enota (FFU- fluorescent focus units)

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

Cepivo lahko vsebuje ostanke naslednjih snovi: jajčne beljakovine (npr. ovalbumin) in gentamicin. Največja količina ovalbumina je manjša od 0,024 mikrograma na 0,2-ml odmerek (0,12 mikrograma na ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pršilo za nos, suspenzija

Suspenzija je brezbarvna do bledorumena in bistra do rahlo motna ter ima pH približno 7,2. Vsebuje lahko majhne bele delce.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje gripe v primeru uradno razglašene pandemije pri otrocih in mladostnikih v starosti od 12 mesecev do manj kot 18 let.

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca je treba uporabljati v skladu z uradnimi smernicami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Otroci in mladostniki, stari od 12 mesecev do manj kot 18 let
0,2 ml (uporabljeno kot 0,1 ml na nosnico).

Za vse otroke in mladostnike sta priporočena dva odmerka. Drugi odmerek je treba dati po presledku vsaj 4 tednov.

Otroci, mlajši od 12 mesecev

Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca se ne sme uporabljati pri dojenčkih, mlajših od 12 mesecev zaradi pomislekov glede varnosti zaradi večjega deleža sprejemov v bolnišnico in piskajočega dihanja pri tej populaciji (glejte poglavje 4.8).

Način uporabe

Cepljenje je treba opraviti z nazalno uporabo.

Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ne smete injicirati.

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca se daje kot razdeljen odmerek v obe nosnici. Kmalu ali takoj po aplikaciji polovice odmerka v eno nosnico, dajte drugo polovico v drugo nosnico. Oseba lahko med dajanjem cepiva normalno diha – ni potrebe za aktivno inhaliranje ali vdihavanje skozi nosnici.

Glejte poglavje 6.6 za navodila o uporabi zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza anafilaktične (tj. smrtno nevarne) reakcije na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (npr. želatino), ali na gentamicin (možna je njegova prisotnost v sledih), na jajca ali jajčne beljakovine (npr. ovalbumin). Toda v primeru pandemije je lahko uporaba tega cepiva vseeno primerna pod pogojem, da je nemudoma na voljo vse, kar je potrebno za reanimacijo, če bi bila potrebna.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime zdravila in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnost je potrebna pri uporabi tega cepiva pri osebah z znano preobčutljivostjo (razen anafilaktične reakcije) na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali ostanke v sledih (gentamicin, jajca ali jajčne beljakovine, ovalbumin). Vedno morata biti na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor za primer, da se po dajanju cepiva pojavi anafilaktična ali preobčutljivostna reakcija.

O Cepivu proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ni podatkov pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ki prejemajo zdravljenje s salicilati. Zaradi povezanosti Reyevega sindroma s salicilati in okužbo z divjim tipom gripe morajo zdravniki pretehtati možna tveganja uporabe cepiva v primerjavi z možnimi koristmi v primeru pandemije (glejte poglavje 4.5).

Imunski odziv je lahko nezadosten pri bolnikih z endogeno ali iatrogeno imunosupresijo.

Podatkov o osebah s pomembno klinično imunsko pomanjkljivostjo ni. V primeru pandemije mora zdravnik oceniti morebitne koristi, alternative in tveganja uporabe cepiva za otroke in mladostnike, ki imajo pomembno klinično imunsko pomanjkljivost zaradi bolezni ali imunosupresivnega zdravljenja, na primer zaradi akutne ali kronične levkemije, limfoma, simptomatske okužbe s HIV, pomanjkljivosti celične imunosti ali visokih odmerkov kortikosteroidov.

Varnost sezonskega cepiva z živim oslabljenim virusom gripe (LAIV – Live Attenuated Influenza Vaccine) pri otrocih s hudo astmo in aktivnim piskajočim dihanjem ni dovolj raziskana. Zdravniki

morajo oceniti koristi in možna tveganja uporabe Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri takšnih bolnikih.

V študiji s sezonskim trivalentnim cepivom z živim oslabiljenim virusom gripe (T/LAIV) so pri otrocih v starosti 12 do 23 mesecev opazali povečano pogostnost zdravstveno pomembnega piskajočega dihanja (glejte poglavje 4.8).

Prejemnikom Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca je treba povedati, da je to cepivo z oslabiljenim živim virusom, ki se lahko prenese na imunsko oslabele osebe, s katerimi ima prejemnik stik. Če je le mogoče, naj se prejemniki cepiva 1 do 2 tedna po cepljenju izogibajo bližnjim stikom z imunsko zelo oslabiljenimi osebami (npr. prejemniki presajenega kostnega mozga, ki potrebujejo izolacijo). Izločanje virusa H5N1, ki je v cepivu, je bilo pri odraslih zelo majhno. Največjo pojavnost virusa iz cepiva so v kliničnih študijah s Cepivom proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ugotovili 1 do 2 dneva po cepljenju. Če se stiku z imunsko zelo oslabiljenimi osebami ni mogoče izogniti, je treba možno tveganje za prenos virusa gripe iz cepiva pretehtati v primerjavi s tveganjem za okužbo z divjim tipom virusa gripe in njegovim prenosom.

Prejemniki cepiva, ki trenutno prejemajo zdravljenje s protivirusnimi zdravili proti gripi, smejo Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca dobiti šele 48 ur po prenehanju protivirusnega zdravljenja proti gripi.

Podatkov o varnosti intranazalne uporabe Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri otrocih z nepopravljenimi kraniofacialnimi malformacijami ni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ki prejemajo zdravljenje s salicilati, ne smejo biti cepljeni s Cepivom proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca (glejte poglavje 4.4). Pri otrocih in mladostnikih se 4 tedne po cepljenju ne sme uporabljati salicilatov (razen če so medicinsko indicirani), ker je bil po uporabi salicilatov med okužbo z divjim tipom gripe opisan Rejev sindrom.

Sočasna uporaba Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca z inaktiviranimi cepivi ali s sezonskim cepivom Fluenz Tetra ni raziskana.

Na voljo so podatki o sočasni uporabi sezonskega trivalentnega živega cepiva proti gripi intranazalno (T/LAIV) z živimi oslabiljenimi cepivi (proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR), cepivom proti noricam in peroralnim s poliovirusom). Ti podatki kažejo, da je sočasna uporaba Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca s temi živimi cepivi lahko sprejemljiva.

Protivirusna zdravila proti gripi lahko zmanjšajo učinkovitosti Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca. Zato je priporočljivo, da to cepivo ni uporabljeno prej kot 48 ur po prenehanju uporabe protivirusnega zdravila proti gripi. Uporaba protivirusnih zdravil proti gripi v dveh tednih po cepljenju lahko poslabša odziv na cepivo.

Če so protivirusna zdravila proti gripi in Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca uporabljeni sočasno, je treba na podlagi klinične presoje razmisliti o potrebi po ponovnem cepljenju.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri nosečnicah ni.

Obstaja zmerna količina podatkov o uporabi T/LAIV in sezonskega cepiva Fluenz Tetra pri nosečnicah. Evidentirani podatki o 138 nosečnicah, ki so (po podatkovni bazi zdravstvenih zavarovalniških zahtevkov v ZDA) prejele sezonsko cepivo T/LAIV, niso pokazali znakov pomembnih neželenih izidov pri materah.

V več kot 300 poročenih primerih v varnostni bazi podatkov družbe AstraZeneca ni bilo mogoče opaziti neobičajnih zapletov v nosečnosti ali izidov za plod pri uporabi cepiva pri nosečnicah. Prav tako na podlagi VAERS niso ugotovili neobičajnih vzorcev zapletov med nosečnostjo ali izidov pri plodu v 113 poročilih o nosečnicah, ki so prejele (H1N1) 2009 monovalentno živo cepivo družbe AstraZeneca intranazalno.

Razvojne študije na živalih, opravljene s T/LAIV in cepivom Fluenz Tetra, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov, kar zadeva toksične vplive na sposobnost razmnoževanja. Podatki v obdobju trženja cepiva o občasni naključni uporabi sezonskih cepiv med nosečnostjo, dajejo določeno zagotovilo.

Zdravniki morajo oceniti koristi in možna tveganja uporabe Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri človeku izloča v materino mleko. Ker se nekateri virusi pri človeku izločajo v materino mleko, se tega cepiva med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Plodnost

O možnih vplivih Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca na plodnost moških in žensk ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnostnega profila Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca temelji na majhnem številu odraslih oseb.

V kliničnih študijah je bil varnostni profil Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca primerljive z varnostnim profilom sezonskih cepiv T/LAIV in Fluenz Tetra (za več informacij glejte poglavje 5.1).

V kliničnih študijah so ocenili pojavnost neželenih učinkov pri 59 odraslih, starih od 18 do 49 let, ki so prejeli vsaj en odmerek Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca. Dodatni podatki izvirajo od 289 odraslih, vključenih v študije kandidatov za cepiva za dodatnih 7 podtipov gripe in od 240 odraslih in 259 otrok, vključenih v študije monovalentnega pandemskega cepiva 2009 H1N1.

Najpogostejša neželena učinka v kliničnih študijah s Cepivom proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri zdravih odraslih sta bila glavobol (25,4 %) in okužba zgornjih dihal (10,2 %).

Pediatrična populacija

Seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in med spremljanjem po prihodu cepiva na trg so za T/LAIV in Fluenz Tetra pri več kot 110.000 otrocih in mladostnikih v starosti od 2 do 17 let poročali o naslednjih pogostnostih neželenih učinkov:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z edemom obraza, urtikarijo in zelo redkimi anafilaktičnimi reakcijami)

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: zmanjšanje apetita

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogosti: zamašenost nosu/rinoreja

Občasni: epistaksa

Bolezni kože in podkožja

Občasni: izpuščaji

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: splošno slabo počutje

Pogosti: zvišana telesna temperatura

Opis izbranih neželenih učinkov

Otroci, mlajši od 12 mesecev

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ni indicirano za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 mesecev (glejte poglavje 4.2). Varnost in učinkovitost tega cepiva v tej populaciji nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Opravljen je bila klinična študija (MI-CP111), kontrolirana z aktivno učinkovino, v kateri so T/LAIV primerjali s trivalentnim cepivom proti gripi za injiciranje. V tej klinični študiji so pri dojenčkih v starosti od 6 do 11 mesecev v obdobju 180 dni po zadnjem odmerku cepiva opazili večji delež sprejemov v bolnišnico (zaradi katerega koli vzroka) (T/LAIV 6,1 %, cepivo proti gripi za injiciranje 2,6 %). Vzrok večine sprejemov v bolnišnico so bile okužbe prebavil in dihal; pojavile so se več kot 6 tednov po cepljenju. Delež sprejemov v bolnišnico ni bil večji pri prejemnikih T/LAIV, starih 12 mesecev ali več; deleža med dojenčki in malčki v starosti od 12 do 23 mesecev sta bila 3,2 % s T/LAIV in 3,5 % s cepivom proti gripi za injiciranje.

Piskajoče dihanje pri otrocih, mlajših od 24 mesecev

V isti študiji so v obdobju 42 dni opazili večji delež piskajočega dihanja pri dojenčkih in malčkih v starosti od 6 do 23 mesecev (T/LAIV 5,9 % in cepivo proti gripi za injiciranje 3,8 %). Ustrezna deleža pri dojenčkih in malčkih v starosti od 12 do 23 mesecev sta bila 5,4 % s T/LAIV in 3,6 % s cepivom proti gripi za injiciranje. V celoti je bilo zaradi zdravstveno pomembnega piskajočega dihanja v bolnišnico sprejetih 20 preiskovancev (12 (0,3 %) v skupini s T/LAIV in 8 (0,2 %) v skupini s cepivom proti gripi za injiciranje). Smrti zaradi teh dogodkov ni bilo in noben otrok, sprejet v bolnišnico, ni potreboval mehanične ventilacije ali sprejema na oddelek za intenzivno nego. Delež piskajočega dihanja ni bil večji med prejemniki T/LAIV, starih 24 mesecev ali več.

Kronične bolezni

Varnost in učinkovitost T/LAIV sta sicer ugotovljeni pri mladostnikih z blago do zmerno astmo, a podatkov o otrocih z drugimi boleznimi pljuč ali s kroničnimi srčno-žilnimi, presnovnimi ali ledvičnimi boleznimi je malo.

V študiji (D153-P515), ki je zajela otroke z astmo, stare od 6 do 12 let, (sezonsko cepivo T/LAIV: n = 1.114, sezonsko cepivo proti gripi za injiciranje: n = 1.115), med skupinama niso ugotovili značilnih razlik v pojavnosti poslabšanj astme, povprečnem največjem ekspiracijskem pretoku zraka, ocenah simptomov astme in ocenah prebujanja ponoči. Pojavnost piskajočega dihanja v 15 dneh po cepljenju je bila manjša med prejemniki T/LAIV kot med prejemniki sezonskega inaktiviranega cepiva (19,5 % v primerjavi s 23,8 %, p = 0,02).

V študiji (AV010) otrok in mladostnikov, starih od 9 do 17 let, z zmerno do hudo astmo (sezonsko cepivo T/LAIV: n = 24, placebo: n = 24) se primarno merilo varnosti – odstotna sprememba predvidenega največjega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi (FEV₁) – izmerjeno pred cepljenjem in po njem med terapevtskima skupinama ni razlikovalo.

Druge posebne skupine bolnikov:

Imunsko oslabei

Pri majhnem številu preiskovancev, ki so imeli blago do zmerno oslabele imunsko delovanje (nepovezano s HIV), asimptomatsko ali blago simptomatsko okužbo s HIV ali raka (parenhimske tumorje in hematološke malignome) so bile varnostne značilnosti T/LAIV v celoti podobne kot pri zdravih osebah in ne kažejo nobenih neugodnih učinkov. Podatkov za osebe s hudo imunosupresijo ni na voljo (glejte poglavje 4.4). V primeru pandemije pride uporaba Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri blago do zmerno imunosuprimiranih osebah v poštev po pretehtanju predvidenih koristi v primerjavi z možnimi tveganji za posameznika.

Izkušnje s sezonskim cepivom T/LAIV iz obdobja po prihodu cepiva na trg

Zabeležili so zelo redke primere Guillain-Barréjevega sindroma in poslabšanja simptomov Leighovega sindroma (mitohondrijska encefalomiopatija).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O odmerjanju Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca v odmerku, večjem od priporočenega, pri majhnem številu preiskovancev, ki so prejeli cepivo v času kliničnih študij pred pridobitvijo dovoljenja za promet, niso poročali. Na podlagi izkušenj s sezonskim cepivom z živim oslabljenim virusom gripe, je pričakovati da bo uporaba v odmerku, večjem od priporočenega imela profil neželenih učinkov primerljiv s profilom, opaženim pri priporočenem odmerku Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: virusna cepiva, cepivo proti gripi z oslabljenimi virusi. Oznaka ATC: J07BB03

Sev virusa gripe v Cepivu proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca je (a) prilagojen hladu (*cold-adapted – ca*), (b) občutljiv na temperaturo (*temperature-sensitive – ts*) in (c) oslabljen (*attenuated – att*). Za nastanek zaščitne imunosti mora virus pri prejemniku cepiva okužiti celice sluznice nazofarinksa in se v njih razmnoževati.

Klinične študije

To poglavje opisuje klinične izkušnje v treh ključnih študijah s Cepivom proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri odraslih. Poleg tega veljajo kot podpora tudi študije s cepivoma družbe AstraZeneca (pandemskim cepivom LAIV 2009 H1N1 in sezonskim cepivom T/LAIV), ker so vsa tri cepiva izdelana po enakem postopku, je pot uporabe enaka in so v prvi vrsti raziskana pri predhodno neizpostavljenih osebah.

Pediatrične študije

Pandemsko cepivo LAIV H1N1 pri otrocih v starosti od 2 do 17 let

V klinični študiji MI-CP217 so varnost in opisno imunogenost živega oslabiljenega monovalentnega cepiva proti virusu gripe (pridobljenem iz A/California/7/2009), razvitega za pandemijo H1N1 2009, ocenili pri skupaj 326 randomiziranih preiskovancih (259 jih je prejelo monovalentno cepivo, 65 placebo) in 324 preiskovancev je prejelo en odmerek raziskovanega cepiva. Od teh preiskovancev jih je 319 prejelo drugi odmerek (256 monovalentno cepivo, 63 placebo).

Pri otrocih (ne glede na izhodiščni serološki status), ki so prejeli monovalentno cepivo, je bil delež serološkega odziva 15. dan 7,8 %, 29. dan 11,1 % in 57. dan 32,0 %. Med prejemniki placeba (ne glede na izhodiščni serološki status) je bil delež serološkega odziva 15. in 29. dan 6,3 % in 57. dan 14,5 %. Deleži seropozitivnosti so bili nekoliko večji med preiskovanci, ki so bili izhodiščno seronegativni. V spremljevalni študiji, ki so jo izvedli CDC ZDA (Griffin, et al. 2011), je bila ocenjena učinkovitost pandemskega cepiva LAIV H1N1 pri otrocih od 2. do 9. leta 81,9 % (95 % IZ: 13,6, 96,2).

Učinkovitost T/LAIV

Podatki o učinkovitosti T/LAIV v pediatrični populaciji izvirajo iz 9 kontroliranih študij, ki so skupaj zajele več kot 20.000 dojenčkov, malčkov, otrok in mladostnikov in so bile izvedene v 7 sezonah gripe. Štiri s placebom kontrolirane študije so vključevale ponovno cepljenje drugo sezono. V 3 študijah, kontroliranih z aktivno učinkovino, se je T/LAIV izkazalo za superiorno glede na cepivo proti gripi za injiciranje. Glejte preglednici 1 in 2 za povzetek rezultatov učinkovitosti v pediatrični populaciji.

Preglednica 1 Učinkovitost T/LAIV v pediatričnih študijah, kontroliranih s placebom

Številka študije	Regija	Razpon starosti ^a	Število udeležencev v študiji ^b	Sezona gripe	Učinkovitost (95 % IZ) ^c ujemajoči se sevi	Učinkovitost (95 % IZ) ^c vsi sevi, ne glede na ujemanje
D153-P502	Evropa	6 do 35 m	1.616	2000-2001	85,4 % (74,3, 92,2)	85,9 % (76,3, 92,0)
			1.090	2001-2002	88,7 % (82,0, 93,2)	85,8 % (78,6, 90,9)
D153-P504	Afrika, Latinska Amerika	6 do 35 m	1.886	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	Azija/Oceanija	6 do 35 m	1.041	2002	62,2 % (43,6, 75,2)	48,6 % (28,8, 63,3)
D153-P522	Evropa, Azija/Oceanija, Latinska Amerika	11 do 24 m	1.150	2002-2003	78,4 % (50,9, 91,3)	63,8 % (36,2, 79,8)
D153-P501	Azija/Oceanija	12 do 35 m	2.764	2000-2001	72,9 % (62,8, 80,5)	70,1 % (60,9, 77,3)
			1.265	2001-2002	84,3 % (70,1, 92,4) ^e	64,2 % (44,2, 77,3) ^e
AV006	ZDA	15 do 71 m	1.259	1996-1997	93,4 % (87,5, 96,5)	93,4 % (87,5, 96,5)
			1.358	1997-1998	100 % (63,1, 100)	87,1 % (77,7, 92,6) ^f

^am = mesecev

^bŠtevilo preiskovancev v študiji za 1. ali 2. leto primarne analize učinkovitosti.

^cZmanjšanje s kulturo potrjene gripe v primerjavi s placebom.

^dPodatki, prikazani za klinično preskušanje D153-P504, so podatki za tiste udeležence študije, ki so prejeli dva odmerka raziskovanega cepiva ali placeba. Pri prej še necepljenih preiskovancih v študiji, ki so dobili en odmerek 1. leto, je bila učinkovitost 57,7 % (95 % IZ: 44,7, 67,9) proti ujemajočim se sevom in 56,3 % (95 % IZ: 43,1, 66,7) proti vsem sevom, ne glede na ujemanje. To potrjuje, da prej še necepljeni otroci potrebujejo dva odmerka cepiva.

^ePri preiskovancih v študiji, ki so dobili 2 odmerka 1. leto ter placebo 2. leto, je bila učinkovitost 2. leto 56,2 % (95 % IZ: 30,5, 72,7) proti ujemajočim se sevom in 44,8 % (95 % IZ: 18,2, 62,9) proti vsem sevom, ne glede na ujemanje (v D153-P501). To potrjuje potrebo po ponovnem cepljenju v drugi sezoni.

^fPrimarni sev v obtoku se je antigensko razlikoval od seva H3N2 v cepivu; učinkovitost proti neujemajočemu se sevu A/H3N2 je bila 85,9 % (95 % IZ: 75,3, 91,9).

Preglednica 2 Relativna učinkovitost T/LAIV pediatričnih študijah s sezonskim cepivom proti gripi za injiciranje, kontroliranih z aktivno učinkovino

Številka študije	Regija	Razpon starosti ^a	Število udeležencev v študiji	Sezona gripe	Izboljšana učinkovitost (95 % IZ) ^b ujemajoči se sevi	Izboljšana učinkovitost (95 % IZ) ^b vsi sevi, ne glede na ujemanje
MI-CP111	ZDA, Evropa, Azija/Oceania	6 do 59 m	7.852	2004-2005	44,5 % (22,4, 60,6) manj primerov kot z injiciranim	54,9 % (45,4, 62,9) ^c manj primerov kot z injiciranim
D153-P514	Evropa	6 do 71 m	2.085	2002-2003	52,7 % (21,6, 72,2) manj primerov kot z injiciranim	52,4 % (24,6, 70,5) ^d manj primerov kot z injiciranim
D153-P515	Evropa	6 do 171	2.211	2002-2003	34,7 % (3,9, 56,0) manj primerov kot z injiciranim	31,9 % (1,1, 53,5) manj primerov kot z injiciranim

^am = mesecev. l = let. Razpon starosti, kot je opisan v protokolu študije.

^bZmanjšanje s kulturo potrjene gripe v primerjavi s cepivom proti gripi za injiciranje.

^cS T/LAIV je bilo pri 3.686 dojenčkih in malčkih v starosti od 6 do 23 mesecev 55,7 % (39,9, 67,6) manj primerov kot s cepivom proti gripi za injiciranje, pri 4.166 otrocih v starosti od 24 do 59 mesecev pa 54,4 % (41,8, 64,5) manj primerov.

^dS T/LAIV je bilo pri 476 dojenčkih in malčkih v starosti od 6 do 23 mesecev 64,4 % (1,4, 88,8) manj primerov kot s cepivom proti gripi za injiciranje, pri 1.609 otrocih v starosti od 24 do 71 mesecev pa 48,2 % (12,7, 70,0) manj primerov.

Cepivo P/LAIV H5N1

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s Cepivom proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje okužbe z gripo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Cepivo je pridobilo t. i. "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o cepivu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi ta povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Študije pri odraslih

Odrasli v starosti od 18 do 49 let

V klinični študiji CIR 217 so varnost, infektivnost in imunogenost živega oslabiljenega cepiva, pridobljenega iz izolata gripe A/Vietnam/1203/2004 (H5N1), ocenili pri enaindvajsetih preiskovancih, ki so prejeli en $10^{6,7}$ median infektivni odmerek tkivne kulture (TCID₅₀); 18 od teh preiskovancev je od 4 do 8 tednov pozneje prejelo drugi odmerek. Dodatnih 21 preiskovancev je prejelo en odmerek virusa v cepivu v $10^{7,5}$ TCID₅₀; 19 od teh preiskovancev je od 4 do 8 tednov pozneje prejelo drugi odmerek. Po 1 ali 2 odmerkih $10^{6,7}$ TCID₅₀ cepiva so vsakega od seroloških odzivov (inhibicijo hemaglutinacije [HAI] in IgA odziv) ugotovili pri 10 % preiskovancev, IgA odziv v nosnem izpirku pa pri 24 % preiskovancev. Po 1 ali 2 odmerkih $10^{7,5}$ TCID₅₀ cepiva so serološka odziva HAI in IgA ugotovili pri 10 % in 52 % preiskovancev, IgA odziv v nosnem izpirku pa pri 19 % preiskovancev.

V klinični študiji CIR 239 so varnost, infektivnost in imunogenost živega oslabiljenega cepiva, pridobljenega iz izolata gripe A/Hong Kong/213/2003 (H5N1), ocenili pri 17 preiskovancih, ki so prejeli en odmerek $10^{7,5}$ TCID₅₀ cepiva intranazalno izolirano; 16 od teh preiskovancev je od 4 do 8 tednov pozneje prejelo drugi odmerek. Ne po prvem ne po drugem odmerku cepiva niso pri nobenem preiskovancu ugotovili odziva HAI. Serološki odziv IgA in odziv v nosnem izpirku so vsakega ugotovili pri 18 % preiskovancev.

Odrasli v starosti od 22 do 54 let

Klinična študija CIR 277 je ocenila, ali so predhodni prejemniki pandemskih živih oslavljenih cepiv proti gripi H5N1 dosegli osnovni odziv (priming) oz. dolgotrajno imunost, ki bi jo bilo mogoče zaznati po nadaljnji uporabi inaktiviranega cepiva H5N1. Študija je zajela 69 oseb v 5 skupinah: 1. skupina je vključila 11 preiskovancev, ki so predhodno dobili 2 odmerka pandemskega oslavljenega cepiva proti gripi A/Vietnam/1203/2004 H5N1 (P/LAIV) v letih 2006-2007, 2. skupina je vključila 10 preiskovancev, ki so predhodno dobili 2 odmerka A/Hong Kong/213/2003 H5N1 P/LAIV leta 2007, 3. skupina je vključila 8 preiskovancev, ki so predhodno dobili 2 odmerka A/British Columbia/CN-6/2004 H7N3 P/LAIV leta 2010 (kot kontrolno skupino P/LAIV), 4. in 5. skupina pa sta vsaka vključili 20 preiskovancev, ki predhodno niso bili cepljeni z LAIV in so bili naivni za gripo H5. Preiskovanci od 1. do 4. skupine so dobili en 45- μ g odmerek pandemskega inaktiviranega cepiva proti gripi A/Vietnam/1203/2004 (P/IIV), preiskovanci v 5. skupini pa so prejeli 2 odmerka v presledku približno 28 dni.

Pri preiskovancih, ki so primarno prejeli P/LAIV H5N1, se je po nadaljnji izpostavljenosti inaktiviranemu cepivu H5N1 razvil intenziven odziv protiteles proti divjemu tipu virusa H5N1, čeprav takšen odziv po primarnih 2 odmerkih pri večini preiskovancev ni bil zaznaven. Preiskovanci, ki so primarno prejeli ali P/LAIV A/Vietnam/1203/2004 ali P/LAIV A/Hong Kong/213/2003, so imeli na enkratni odmerek inaktiviranega cepiva H1N1 značilno boljši odziv kot preiskovanci, ki prej niso dobili P/LAIV. Pri preiskovancih, ki so primarno prejeli P/LAIV A/Vietnam/1203/2004, je odziv protiteles presegal tudi odziv, opažen po 2 odmerkih inaktiviranega cepiva pri preiskovancih, ki prej niso dobili P/LAIV (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 Serumski protitelesni odzivi mikroneutralizacije (MN) in preskus inhibicije hemaglutinacije (HAI) 28. in 56. dan po uporabi inaktiviranega cepiva H5N1

Študijska skupina	Primarni odmerek P/LAIV	Število odmerkov v inaktiviranega cepiva Vietnam 2004	Število preiskovancev	28 dni po inaktiviranem cepivu ^a				56 dni po inaktiviranem cepivu ^a			
				Geometrična sredina titra		Preiskovanci s 4-kratnim porastom protiteles (odstotek) ^b		Geometrična sredina titra		Preiskovanci s 4-kratnim porastom protiteles (odstotek) ^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	brez	1	20	7	8	10	10	4	8	10	10
5	brez	2	20 ^c	11	15	30	40	19	21	56	50

Podatki za 3. skupino (preiskovanci, uvodoma cepljeni s P/LAIV H7N3) niso prikazani.

^aDnevi so šteti glede na edini odmerek P/IIV za 1. do 4. skupino in po prvem od dveh odmerkov P/IIV za 5. skupino.

^bSerološki odziv je opredeljen kot \geq 4-kratno povečanje titra protiteles (\geq 1:20).

^cNa voljo so bili vzorci seruma 7 preiskovancev v 3. skupini 28. dan in 18 preiskovancev v 5. skupini 56 dan.

Odziv protiteles se je pri preiskovancih, ki so primarno dobili P/LAIV H5N1, razvil hitro. Sedem od 11 (64 %) preiskovancev v 1. skupini (ca A/Vietnam/1204/2004 [H5N1]) je do 7. dne po prejemu inaktiviranega cepiva imelo \geq 4-kraten porast titra protiteles HAI; pri tistih, ki so se odzvali, je bila geometrična sredina titrov 165, razpon titrov pa od 20 do 1280. Med P/LAIV naivnimi preiskovanci jih je imelo do 7. dne \geq 4-kraten porast le 10 %. Širši je bil tudi odziv protiteles pri preiskovancih, ki so primarno dobili P/LAIV H5N1. Preiskovancem, ki so primarno dobili P/LAIV H5N1, se je razvil odziv protiteles, ki je nevtraliziral 2 ali več kladov virusov H5N1 linije A/Goose/Guangdong/1996

H5N1, medtem ko so se navzkrižna nevtralizacijska protitelesa med kladi razvila pri maloštevilnih preiskovancih celo v skupini z 2 odmerkoma inaktiviranega cepiva H5N1. Afiniteta protiteles proti domeni HA1 H5 HA v skupini, ki je primarno prejela P/LAIV H5N1, je bila značilno večja kot v skupini z 2 odmerkoma inaktiviranega cepiva, kar je koreliralo z navzkrižno nevtralizacijo med kladi H5N1.

Podobne odzive so ugotovili pri preiskovancih, primarno cepljenih s P/LAIV H7N7 in H7N9, ki se jim je razvil intenziven odziv protiteles proti ustreznim divjim tipom virusov po poznejši izpostavljenosti inaktiviranemu cepivu istega podtipa. Za P/LAIV H7N7 so ugotovili močan odziv protiteles v serumu tako z MN kot s HAI pri 9 od 13 oseb; največji titri so bili doseženi do 14. dne. S P/LAIV H7N9 se je močan odziv protiteles razvil pri 8 od 14 oseb, ki so prejele enkratni odmerek cepiva in pri 13 od 16 oseb, ki so prejele dva odmerka cepiva; največji titri so bili tudi tukaj opazni do 14. dne.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ter sezonski cepivi T/LAIV in Fluenz Tetra na osnovi običajnih predkliničnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, lokalnega prenašanja in nevrovirulence ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
kalijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
želatina (svinjska, vrsta A)
argininijev klorid
natrijev glutamat monohidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se cepiva ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 tednov

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Nosnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo se sme cepivo vzeti iz hladilnika enkrat za največ 12 ur pri temperaturi do 25 °C. Podatki o stabilnosti kažejo, da so sestavine cepiva stabilne 12 ur, če je cepivo shranjeno pri temperaturi od 8 °C do 25 °C. Ob koncu tega obdobja je treba cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca uporabiti takoj ali ga zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca je na voljo kot 0,2-ml suspenzija v nosniku (steklo tipa 1) za enkratno uporabo z nastavkom (polipropilen s polietilensko prehodno zaklopko), pokrovčkom za zaščito konice nastavka (sintetična guma), nosilcem bata, zamaškom bata (butilna guma) in delilno zaponko odmerka.

Pakiranje z 10 nosniki.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporaba

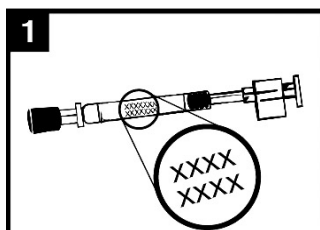
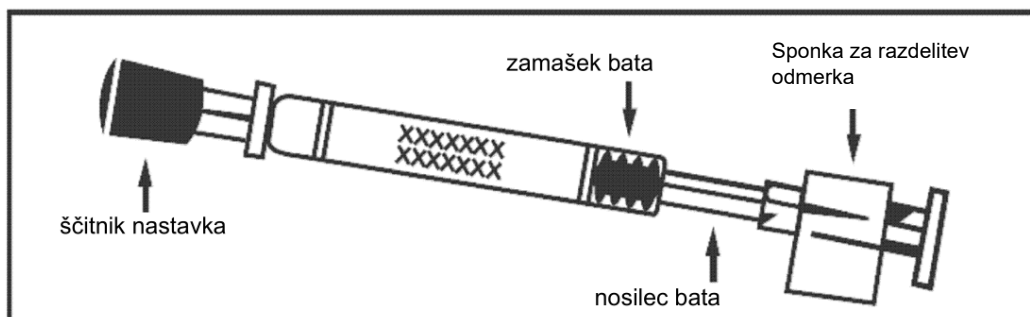
Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca JE SAMO ZA NAZALNO UPORABO.

- NE UPORABLJAJTE GA Z IGLO. Ne injicirajte.



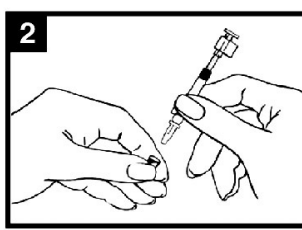
- Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ne smete uporabljati, če mu je potekel rok uporabnosti ali če opazite, da je pršilnik poškodovan, na primer če bat ne tesni ali izpade iz pršilnika ali opazite kakršnekoli znake iztekanja tekočine.
- Pred uporabo preverite videz cepiva. Suspenzija mora biti brezbarvna do bledorumen in bistra do rahlo motna. Prisotni so lahko majhni beli delci.
- Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca se aplicira kot razdeljen odmerek v obe nosnici.
- Kmalu ali takoj po aplikaciji polovice odmerka v eno nosnico dajte drugo polovico v drugo nosnico.
- Bolnik lahko med uporabo cepiva diha normalno – ni potrebe za aktivno inhaliranje ali vdihavanje skozi nosnici.
- Za navodila za uporabo po korakih glejte diagram uporabe Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca (slika 1).

Slika 1 Uporaba Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca



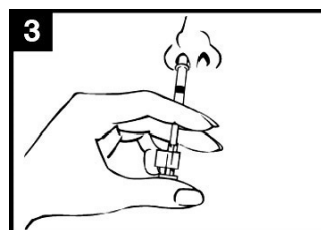
1 Preverite rok uporabnosti

Cepiva ne smete uporabiti po datumu, navedenemu na nalepki nosnika.



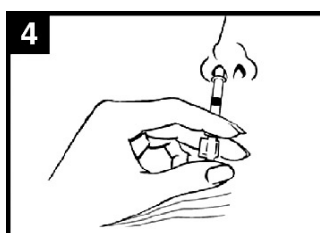
2 Pripravite nosnik

Odstranite gumijasto zaščito konice. Ne odstranite sponke za razdelitev odmerka na drugi strani nosnika.



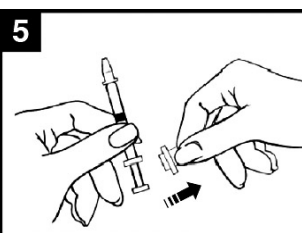
3 Namestitev nosnika

Ko je oseba v pokončnem položaju, namestite konico nekoliko v nosnico, da zagotovite vnos Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca v nos.



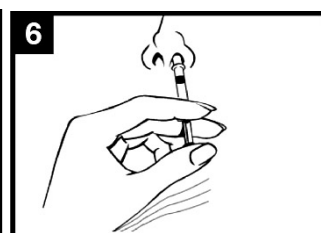
4 Pritisnite na bat

Z enkratnim pritiskom pritisnite na bat **tako hitro, kot lahko**, dokler vas ne ustavi sponka za razdelitev odmerka.



5 Odstranite sponko za razdelitev odmerka

Za vnos v drugo nosnico odščipnite in odstranite sponko za razdelitev odmerka z bata.



6 Napršite v drugo nosnico

Konico namestite nekoliko v **drugo nosnico** in z enkratnim pritiskom pritisnite na bat **tako hitro, kot lahko**, da vnesete preostanek cepiva.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za medicinske odpadke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1089/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. maj 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 4. marec 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

Uradna sprostitev serije:

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) za dodatno proučitev prenašanja Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca in oceno pojavnosti neželenih učinkov posebnega pomena pri otrocih in mladostnikih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora med naslednjo razglašeno pandemijo opraviti opazovalno prospektivno kohortno študijo z velikim vzorcem otrok in mladostnikov, starih od 12 mesecev do manj kot 18 let. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti končne rezultate te študije.	Po razglasitvi pandemije v EU in po uvedbi cepljenja s cepivom proti pandemični gripi.
Za dodatno potrditev učinkovitosti Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom med naslednjo razglašeno pandemijo opraviti opazovalno študijo učinkovitosti proti laboratorijsko potrjeni gripi med otroki in mladostniki, starimi od 12 mesecev do manj kot 18 let, ki bivajo v domačem okolju. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti končne rezultate te študije.	Po razglasitvi pandemije v EU in po uvedbi cepljenja s cepivom proti pandemični gripi.
Za dodatno proučitev varnosti in reaktogenosti Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom med naslednjo razglašeno pandemijo opraviti odprto intervencijsko študijo z eno skupino (enim krakom) za oceno varnosti in imunogenosti P/LAIV pri otrocih in mladostnikih, starih od 12 mesecev do manj kot 18 let. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti končne rezultate te študije.	Po razglasitvi pandemije v EU in po uvedbi cepljenja s cepivom proti pandemični gripi.
Za določitev roka uporabnosti za Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca specifično glede na seve mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pripraviti za sev specifične podatke o stabilnosti za dejanski sev pandemije. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti končne rezultate te študije.	Ob času odobritve naslednje spremembe za pandemijo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VELIKOST PAKIRANJA Z 10 NOSNIKI ZA ENKRATNO UPORABO****1. IME ZDRAVILA**

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pršilo za nos, suspenzija
cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (živo, oslABLJENO, nazalno)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Reasortirani virus gripe (živ, oslABLJEN) seva:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)

$10^{7,0 \pm 0,5}$ enot FFU
na 0,2-ml odmerek

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, kalijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, želatina (svinjska, tip A), argininijev klorid, natrijev glutamat monohidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

pršilo za nos, suspenzija

10 nosnikov za enkratno uporabo (vsak 0,2 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za nazalno uporabo. Ne injicirajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Zaščitite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1089/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NOSNIK ZA ENKRATNO UPORABO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca

2. POSTOPEK UPORABE

Samo za nazalno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca, pršilo za nos, suspenzija cepivo proti pandemski gripi (H5N1) (živo, oslajljeno, nazalno)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred uporabo cepiva natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če kateri koli neželen učinek postane resen, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca
3. Kako se daje Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca in za kaj ga uporabljamo

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca je cepivo za preprečevanje gripe v primeru uradno razglašene pandemije. Uporabljamo ga pri otrocih in mladostnikih v starosti od 12 mesecev do manj kot 18 let.

Pandemska gripa je vrsta gripe, ki se pojavlja v presledkih; ti presledki lahko trajajo od manj kot 10 let do nekaj desetletij. Pandemska gripa se hitro širi po vsem svetu. Njeni znaki so podobni znakom navadne gripe, a so lahko veliko resnejši.

Kako deluje Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca je podobno cepivu Fluenz Tetra (nosnemu cepivu proti gripi, ki vsebuje štiri seve), le da Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ščiti samo pred enim sevom gripe med uradno razglašeno pandemijo.

Ko oseba dobi cepivo, imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) ustvari lastna protitelesa proti virusu gripe. Nobena od sestavin cepiva ne more povzročiti gripe.

Virus v Cepivu proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca je pridobljen v kokošjih jajcih. Sev gripe, uporabljen v cepivu med uradno razglašeno pandemijo, priporoča Svetovna zdravstvena organizacija.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca

Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ne smete dobiti:

- če ste kdaj imeli resno (tj. smrtno nevarno) alergijsko reakcijo na jajca, jajčne beljakovine, gentamicin ali želatino, ali na katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6, "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"). Za znake alergijskih reakcij glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki". Toda v primeru pandemije vam bo zdravnik morda vseeno priporočil uporabo cepiva, pod pogojem, da je nemudoma na voljo ustrezno zdravljenje za primer alergijske reakcije.

Če karkoli od tega velja za vas, **morate obvestiti zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom:

- če je **otrok mlajši od 12 mesecev**. Otroci, mlajši od 12 mesecev, zaradi tveganja za neželene učinke ne smejo dobiti tega cepiva.
- če ste kdaj imeli **kakršno koli alergijsko reakcijo (razen nenadne, smrtno nevarne alergijske reakcije)** na jajca, jajčne beljakovine, gentamicin ali želatino, ali na katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6, "Vsebina pakiranja in dodatne informacije").
- če **že jemljete acetilsalicilno kislino** (zdravilno učinkovino, ki jo vsebujejo številna zdravila proti bolečinam in zdravila za zniževanje visoke telesne temperature). Vzrok za to je tveganje za zelo redko, vendar resno bolezen (*Reyev sindrom*).
- če imate kakšno **krvno bolezen ali raka, ki vpliva na imunski sistem**.
- če vam je **zdravnik povedal**, da imate **oslabilen imunski sistem** zaradi bolezni, zdravil ali kakšnega drugega zdravljenja.
- če imate **hudo astmo** ali trenutno piskajoče dihate.
- če ste v **tesnem stiku s kom, ki ima močno oslabil imunski sistem** (npr. bolnik po presaditvi kostnega mozga, ki potrebuje izolacijo).

Če karkoli od tega velja za vas, **morate pred cepljenjem obvestiti zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta**. Presodil bo, ali je Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca primerno za vas.

Druga zdravila, druga cepiva in Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca

Zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta morate obvestiti, če oseba, ki bo cepljena, jemlje, je pred kratkim jemala ali pa bo morda začela jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, za katera ni potreben recept.

- **Otrokom še 4 tedne po cepljenju s Cepivom proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ne dajajte acetilsalicilne kisline** (to je zdravilna učinkovina, ki jo vsebujejo številna zdravila proti bolečinam in zdravila za zniževanje visoke telesne temperature), razen če vam zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt naroči drugače. Vzrok za to je tveganje za Reyev sindrom: to je zelo redka, vendar resna bolezen, ki lahko prizadene možgane in jetra.
- **Priporočljivo je, da se Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ne uporabi hkrati s protivirusnimi zdravili**, specifičnimi za gripo, kakršni sta na primer *oseltamivir* in *zanamivir*. Cepivo je namreč lahko v tem primeru manj učinkovito.

Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt bo presodil, ali se cepivo lahko uporabi sočasno z drugimi cepivi.

Nosečnost in dojenje

- Če ste **noseči**, menite, da bi lahko bili noseči ali kmalu načrtujete zanositev, morate o tem pred cepljenjem **obvestiti zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta**. Presodil bo, ali je Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca primerno za vas.
- Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca **ni priporočljivo za ženske, ki dojijo**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

- Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

3. Kako se daje Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca boste dobili pod nadzorstvom zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca se sme uporabljati le kot pršilo za nos.

Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca se ne sme injicirati.

Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca boste dobili kot pršilo v vsako nosnico. Medtem, ko boste dobili Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca, lahko normalno dihate. Ni potrebno aktivno inhalirati ali vdihavati skozi nosnice.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za otroke in mladostnike je 0,2 ml Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca, po 0,1 ml v vsako nosnico. **Vsi otroci** bodo po 4-tedenskem presledku dobili še drugi, nadaljevalni odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o tem cepivu, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. V kliničnih študijah s tem cepivom je bila večina neželenih učinkov blagih in kratkotrajnih.

Če želite več informacij o možnih neželenih učinkih Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca, vprašajte zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni:

Zelo redki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- huda alergijska reakcija: med znaki hude alergijske reakcije so lahko težko dihanje in oteklost obraza ali jezika.

Če se vam pojavi kateri od zgoraj omenjenih učinkov, **morate nemudoma obvestiti zdravnika ali poiskati nujno zdravniško pomoč.**

V kliničnih študijah pri odraslih, ki so dobili Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca, so bili najpogostejši neželeni učinki glavobol in okužbe zgornjih dihal (vnetje nosu, žrela in obnosnih votlin).

Drugi možni neželeni učinki Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca pri otrocih in mladostnikih so:

Zelo pogosti

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izcedek iz nosu ali zamašen nos
- zmanjšan apetit
- šibkost

Pogosti

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura
- boleče mišice
- glavobol

Občasni

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- izpuščaj
- krvavitev iz nosu
- alergijske reakcije

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki nosnika poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Nosnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca

Učinkovina je:

Reasortirani virus gripe* (živ, oslabljen) naslednjega seva**:

sev A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)

$10^{7,0 \pm 0,5}$ enot FFU***

.....na 0,2-ml odmerok

* Namnožen v oplojenih kokošjih jajcih iz jat zdravih piščancev.

** Pridobljen v celicah VERO s tehnologijo reverzne genetike. To cepivo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

*** Fluorescentna fokusna enota

Cepivo ustreza priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije in odločbi EU za pandemijo.

Druge sestavine so saharoza, kalijev hidrogenfosfat, kalijev dihidrogenfosfat, želatina (svinjska, tip A), argininijev klorid, natrijev glutamat monohidrat in voda za injekcije.

Izgled Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca in vsebina pakiranja

To cepivo je na voljo kot suspenzija v pršilu za nos v nosniku za enkratno uporabo (0,2 ml) v pakiranjih po 10 nosnikov.

Suspenzija je brezbarvna do bledorumena in bistra do rahlo motna. Vsebuje lahko majhne bele delce.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB,
SE-151 85
Södertälje,
Švedska

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet s cepivom:

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.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 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 BV
Tel: +31 79 363 2222

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

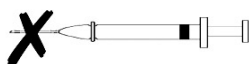
<http://www.ema.europa.eu>

Navodila za zdravstveno osebje

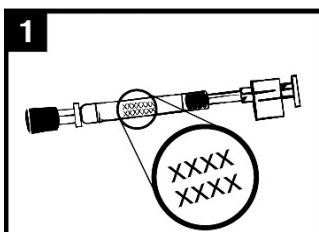
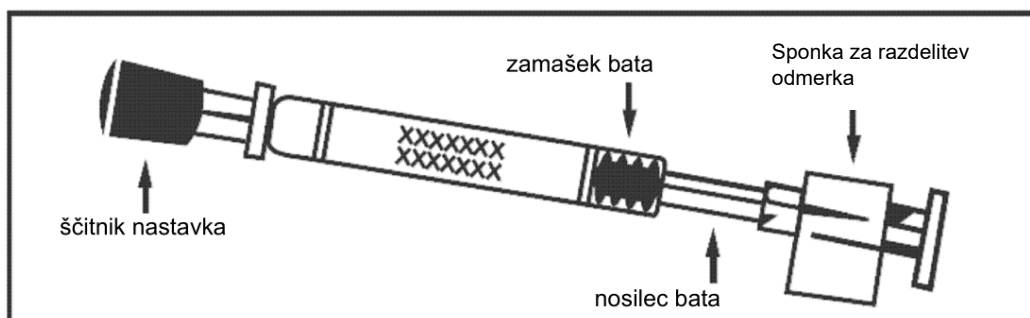
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo proti pandemski gripki H5N1 AstraZeneca je le za nazalno uporabo.

- **Ne uporabljajte ga z iglo.** Ne injicirajte.

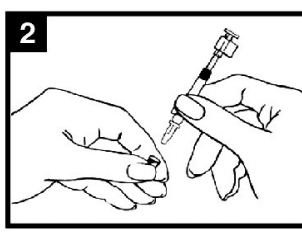


- Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca ne smete uporabljati, če mu je potekel rok uporabnosti ali če opazite, da je pršilnik poškodovan, na primer če bat ne tesni ali izpade iz pršilnika ali opazite kakršnekoli znake iztekanja tekočine.
- Pred uporabo preverite videz cepiva. Suspenzija mora biti brezbarvna do bledorumen in bistra do rahlo motna. Prisotni so lahko majhni beli delci.
- Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca se daje kot razdeljen odmerek v obe nosnici, kot je opisano spodaj. (Glej tudi "*Kako se daje Cepivo proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca*" v 3. poglavju).
- Kmalu ali takoj po aplikaciji polovice odmerka v eno nosnico aplicirajte drugo polovico v drugo nosnico.
- Bolnik lahko med uporabo cepiva diha normalno – ni potrebe za aktivno inhaliranje ali vdihavanje skozi nosnice.



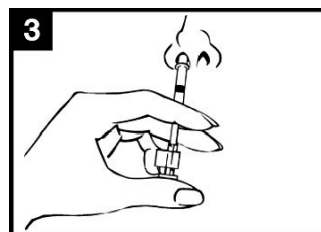
1 Preverite rok uporabnosti

Cepiva ne smete uporabiti po datumu, navedenemu na nalepki nosnika.



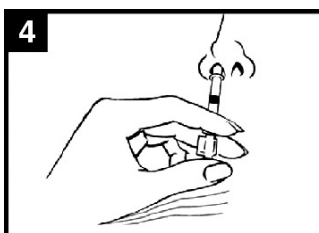
2 Pripravite nosnik

Odstranite gumijasto zaščito konice. Ne odstranite sponke za razdelitev odmerka na drugi strani nosnika.



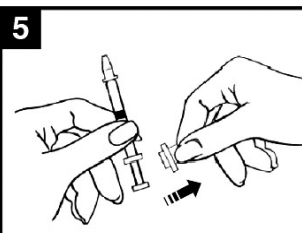
3 Namestitev nosnika

Ko je oseba v pokončnem položaju, namestite konico nekoliko v nosnico, da zagotovite vnos Cepiva proti pandemski gripi H5N1 AstraZeneca v nos.



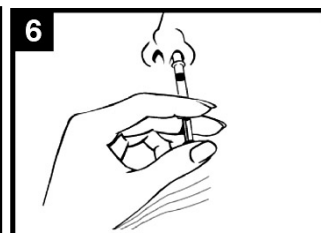
4 Pritisnite na bat

Z enkratnim pritiskom pritisnite na bat **tako hitro, kot lahko**, dokler vas ne ustavi sponka za razdelitev odmerka.



5 Odstranite sponko za razdelitev odmerka

Za vnos v drugo nosnico odščipnite in odstranite sponko za razdelitev odmerka z bata.



6 Napršite v drugo nosnico

Konico namestite nekoliko v **drugo nosnico** in z enkratnim pritiskom pritisnite na bat **tako hitro, kot lahko**, da vnesete preostanek cepiva.

Glejte 5. poglavje za nasvet o shranjevanju in odstranjevanju.