

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

Celldemic süstesuspensioon süstlis
Zoonootilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuvandiga, valmistatud rakukultuurides).

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas), inaktiveeritud, tüvelt*

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-23) (klaad 2.2.1) 7,5 mikrogrammi**
0,5 ml annuses

* kultiveeritud Madini-Darby koera neeru (*Madin Darby Canine Kidney*, MDCK) rakukultuuris
** väljendatud hemaglutiniini mikrogrammides

Adjuvant MF59C.1 sisaldab 0,5 ml annuses:

skvaleeni	9,75 milligrammi
polüsorbaat 80	1,175 milligrammi
sorbitaantriolaati	1,175 milligrammi
naatriumsitraati	0,66 milligrammi
sidrunhapet	0,04 milligrammi

Celldemic võib sisaldada jääkkogustes beetapropiolaktooni, polüsorbaat 80 ja tsetüültrimetüülammooniumbromiidi, mida kasutatakse tootmisprotsessis (vt lõik 4.3).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon (süstevedelik).
Piimjasvalge suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Celldemic on näidustatud A-gripi viiruse alamtüübi H5N1 vastaseks aktiivseks immuniseerimiseks täiskasvanutele ning 6 kuu vanustele ja vanematele lastele.

Celldemicut tuleb kasutada kooskõlas ametlike soovitustega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ning 6-kuused ja vanemad lapsed

Celldemic manustatakse intramuskulaarselt kahest annusest koosneva kuurina, kumbki annus on 0,5 ml. Teine annus on soovitatav manustada 3 nädalat pärast esimest annust.

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastased) ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed (imikud vanuses < 6 kuud)

Celldemicu ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses alla 6 kuu ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Tõhustusannus

Tõhustusannus(t)e vajadust pärast esmast vaksineerimiskuuri ei ole tõestatud. Antikehade kiiret vähenemist on täheldatud eelkõige täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

Üksteisega asendatavus

Puuduvad andmed Celldemicu ja teiste monovalentsete H5 vaktsiinide üksteisega asendatavuse kohta.

Manustamisviis

Celldemic tuleb manustada intramuskulaarselt. 12 kuu vanustel ja vanematel isikutel on eelistatav süstekoht õlavarre deltalihas, 6...< 12 kuu vanustel imikutel on eelistatud süstekoht reie anterolateraalne pind.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi süstlas segada teiste vaktsiinide ega ravimpreparaatidega.

Enne vaktsiini manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid, vt lõik 4.4.

Käsitsemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või beetapropiolaktooni, tsetüültrimetüülammooniumbromiidi ja polüsorbaat 80 võimalike jääkkoguste suhtes. Anamneesis anafülaktiline (st eluohtlik) reaktsioon pärast varasemat gripivaktsiini annust.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni tõttu peab alati olema kiiresti kättesaadav asjakohane arstiabi ja järelevalve. Pärast vaksineerimist soovitatakse hoolikalt jälgida vähemalt 15 minutit.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Vaksineerimisel võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sealhulgas vasovagaalne reaktsioon (sünnikoop), hüperventilatsioon või stressireaktsioonid. Need on psühhogeensed reaktsioonid nõelatorkele. Tähtis on rakendada ettevaatusabinõusid, mis aitavad vältida kehavigastusi minestamise tagajärjel.

Samaaegne haigus

Isikutel, kellel on äge raske palavikuga kulgev haigus või äge infektsioon, tuleb vaksineerimine edasi lükata. Kuid kerge infektsioon ja/või väike palavik ei ole vaksineerimisel takistuseks.

Trombotsütopeenias ja hüübimishäired

Nagu muid intramuskulaarseid süste, tuleb seda vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad antikoagulantravi või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäired (nt hemofiilia), sest nendel isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalum.

Vaktsiini efektiivsuse piiratus

A-gripi viiruse (H5N1) puhul ei ole kaitse immunoloogilist korrelaati kindlaks tehtud.

Pärast kahte Celldemicu annust hinnatud humoraalsete immuunvastuste põhjal vaktsiinis kasutatud tüvele A/turkey/Turkey/1/2005 ei pruugi kaitsev immuunvastus nagu teistegi vaktsiinidega tekkida kõikidel vaktsineeritudel.

On täheldatud mõningal määral ristreaktiivset immuunsust H5N1 viiruste vastu, mis on teistest klaadidest kui vaktsiinis kasutatud tüvi, ning pärast heteroloogse (H5N6) tõhustusannuse saamist (vt lõik 5.1). Kuid kaitse määra, mille see võib esile kutsuda teiste tüvede alamtüüpide või klaadide suhtes, ei ole teada.

Kaitse kestus

Kaitse kestus pärast esmast vaktsineerimiskuuri ei ole teada.

Hindamisel 6 ja 12 kuud pärast esmast vaktsineerimiskuuri täheldati antikehade tiitri vähenemist.

Immuunkomprimeeritud isikud

Immuunkomprimeeritud isikutel, sealhulgas immunosupressiivse ravi saajatel, ei ole vaktsiini efektiivsust, ohutust ega immunogeensust hinnatud. Nõrgestatud immuunsusega isikutel võib immuunvastus Celldemicule olla nõrgem ega pruugi olla kaitseks piisav.

Krambid

Turustamisjärgseid andmeid Celldemicu kasutamise kohta ei ole, kuid 2009. aasta pandeemia ajal teatati adjuvandiga MF59, mida sisaldab ka Celldemic, toodetud H1N1 vaktsiinidega seoses krampidest (koos palavikuga ja ilma).

Suurem osa febriliseid krampe tekkis lastel. Mõningaid juhte täheldati osalejatel, kellel oli anamneesis epilepsia. Epilepsiaga isikute suhtes tuleb olla eriti tähelepanelik ja arst peab vaktsineeritava (või lapse vanematele) ütlema, et võivad tekkida krambid (vt lõik 4.8).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kaalium

Vaktsiin sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, st põhiliselt kaaliumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kui Celldemicut manustatakse samal ajal teis(t)e süstitava(te) vaktsiini(de)ga, tuleb iga vaktsiin manustada eraldi jäsemesse. Tuleb silmas pidada, et kõrvaltoimed võivad olla tugevamad.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Celldemicu kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Tervishoiutöötajad peavad hindama vaktsiini rasedatele naistele manustamise kasulikkust ja võimalikke riske, arvestades ametlikke soovitusi.

Imetamine

Celldemicut ei ole imetamise ajal uuritud. Eeldatavasti ei eritu vaktsiin rinnapiima ja toimet imetatavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Fertiilsus

Celldemicu reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringud emastel küülikutel ei näidanud kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Celldemic ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuid mõned lõigus 4.8 nimetatud kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad)

Täiskasvanutel 7 manustamisjärgse päeva jooksul teatatud kõige sagedamad lokaalsed ja süsteemsed kõrvaltoimed olid süstekoha valu (51%), väsimus (22%), peavalu (20%), halb enesetunne (19%), lihasevalu (14%) ja liigesevalu (11%).

Vaktsiini aH5N1c saanud isikutel teatati rasketest reaktsioonidest 1%-l või vähematel osalejatel iga reaktsiooni kohta. Pärast esimest annust oli reaktogeensus tugevam kui pärast teist annust.

Andmeid aH5N6c-ga manustatud heteroloogse tõhususannuse ohutuse kohta hinnati uuringus V89_18E1, milles vaksineeriti 258 osalejat. 158 kõigist uuringus osalejatest olid saanud aH5N1c-d ligikaudu 6 aastat varem uuringus V89_18. Ohutusprofiil pärast ühte või kahte heteroloogset tõhususannust aH5N6c-ga oli võrreldav aH5N1c kliinilistes uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kolmel kliinilisel uuringul, milles oli 3579 osalejat (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele ja järgmistele sageduskategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 1. Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
Vere ja lümfisüsteemi häired			Lümfadenopaatia
Närvisüsteemi häired	Peavalu		Pearinglus
Seedetrakti häired		Isutus, iiveldus	Kõhulahtisus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve, sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasevalu, liigesevalu		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha valu, väsimus, halb enesetunne	Külmavärinad, süstekoha verevalum, süstekoha induratsioon, palavik	Süstekoha punetus, süstekoha hemorraagia

Eakad

Küsitud lokaalsete ja süsteemsete reaktsioonide kohta saadi eakatelt (65-aastased ja vanemad) üldiselt vähem teateid kui nooremalt täiskasvanutelt.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat

Andmeid Celldemicu kliinilise ohutuse kohta lastel vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat koguti uuringus V89_11.

See oli II faasi randomiseeritud, kontrolliga, vaatlejale pimendatud mitmekeskuseline uuring, milles osalesid 6 kuu kuni < 18 aasta vanused lapsed, kes said 21-päevase vahega kas kaks 0,5 ml (7,5 µg H5N1 HA + 0,25 ml MF59) või 0,25 ml (3,75 µg H5N1 HA + 0,125 ml MF59) vaktsiiniannust.

Kokku said ohutusuuringu rühma 658 osalejat vähemalt ühe annuse (7,5 µg annus, N = 329; 3,75 µg annus, N = 329).

Küsitud lokaalsete ja süsteemsete kõrvaltoimete andmeid koguti kõigi laste kohta 7 päeva pärast iga vaktsineerimist ning need jagati vanuse järgi kahte kohorti (6 kuud kuni < 6 aastat ja 6...< 18 aastat).

Nii 7,5 µg kui ka 3,75 µg annuse rühmas olid küsitud lokaalsed ja süsteemsed kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad ning möödusid mõne päevaga. Küsitud lokaalsete ja süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedused olid 7,5 µg ja 3,75 µg annusega sarnased.

Kõige sagedamad (≥ 10%) küsitud lokaalsed ja süsteemsed reaktsioonid, mis registreeriti 7 päeva jooksul pärast Celldemicu manustamist 6 kuu kuni < 6 aasta vanustel lastel, olid süstekoha hellus (56%), ärrituvus (30%), unisus (25%), söömisharjumuste muutus (18%) ja palavik (16%).

Kõige sagedamad (≥ 10%) küsitud lokaalsed ja süsteemsed reaktsioonid, mis registreeriti 7 päeva jooksul pärast Celldemicu manustamist 6...< 18 aasta vanustel lastel, olid süstekoha valu (68%), lihasevalu (30%), väsimus (27%), halb enesetunne (25%), peavalu (22%), isutus (14%), iiveldus (13%) ja liigesevalu (13%).

Lokaalsed ja süsteemsed kõrvaltoimed osalejatel, kes said uuringus V89_11 kas 7,5 µg või 3,75 µg annused aH5N1c vaktsiini, on esitatud allpool tabelis 2.

Registreeritud kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele ja järgmistele sageduskategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).

Tabel 2. Kõrvaltoimed lastel vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus	
		6 kuud kuni < 6 aastat	6...< 18 aastat
Närvisüsteemi häired	Peavalu		Väga sage
Seedetrakti häired	Iiveldus		Väga sage
	Vähenenud söögiisu ¹	Väga sage	Väga sage
	Oksendamine	Sage	Sage
	Kõhulahtisus	Sage	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasevalu		Väga sage
	Liigesevalu		Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha valu/hellus ²	Väga sage	Väga sage
	Süstekoha punetus	Sage	Sage
	Süstekoha induratsioon	Sage	Sage
	Väsimus		Väga sage
	Unisus ³	Väga sage	
	Halb enesetunne		Väga sage
	Ärrituvus	Väga sage	
	Palavik	Väga sage ⁴	Sage

¹ Terminid „söömisharjumuste muutus“ ja „isutus“ koguti laste kohta, kes olid vastavalt vanuses 6 kuud kuni < 6 aastat ja 6...< 18 aastat.

² Süstekoha hellus registreeriti 6 kuu kuni < 6 aasta vanustel lastel.

³ Termin „unisus“ registreeriti 6 kuu kuni < 6 aasta vanustel lastel.

⁴ Vanuserühmas 6 kuud kuni < 6 aastat teatati palavikust 16%-l osalejatest, kes said 7,5 µg annuse, ja 8%-l osalejatest, kes said 3,75 µg annuse.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turustamisjärgne kogemus Celldemicu manustamise kohta puudub. Kuid pärast gripivaktsiinide turustamisjärgset kasutamist on üldiselt teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (tabel 3).

Tabel 3. Turustamisjärgne kogemus pärast gripivaktsiini kasutamist üldiselt

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ¹
Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid, nagu kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon, anafülaksia (sh düspnoe, bronhospasm, kõriturse), harvadel juhtudel kuni anafülaktilise šoki kujunemiseni
Närvisüsteemi häired	Neuralgia, paresteesia, neuuriit, krampid, entsefalomüeliit, Guillaini-Barré sündroom, ärevusega seotud reaktsioonid vaktsineerimisel, sealhulgas presünkoop ja sünnkoop
Vaskulaarsed häired	Vaskuliit, millega seoses võib tekkida mööduv neerude haaratus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Generaliseerunud nahareaktsioonid, näiteks urtikaaria, mittespetsiifiline lööve ja lokaalsed allergilised reaktsioonid, sealhulgas angioödeem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse

¹ Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Lisaks on aH1N1 vaktsiini (monovalentne gripivaktsiin, mida 2009. aasta gripipandeemia ajal lubati kasutada alates 6 kuu vanusest ning mis sisaldab sama adjuvanti MF59 nagu Celldemic) turustamisjärgse järelevalve käigus teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (tabel 4).

Tabel 4. Turustamisjärgne kogemus pärast sarnase pandeemilise gripi (aH1N1) vaktsiini kasutamist

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ¹
Närvisüsteemi häired	Unisus
Südame häired	Südamepekslemine, tahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha
Seedetrakti häired	Kõhuvalu
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus, jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial

¹ Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

Celldemicu üleannustamise kogemused puuduvad. Üleannustamise korral on soovitatav elutähtsate näitajate jälgimine ja vajadusel sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, gripivaktsiinid, ATC-kood: J07BB02.

Toimemehhanism

Celldemic võimaldab aktiivset immuniseerimist vaktsiinis sisalduva gripiviiruse tüve vastu. Celldemic kutsus esile A-gripi viiruse H5 alamtüübi hemaglutiniinide vastaste humoraalsete antikehade moodustumise. Need antikehad neutraliseerivad gripiviirused. Korrelatsiooni hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HAI) antikehade tiitrite kindlate väärtuste ja gripiviirusevastase kaitse vahel pärast inaktiveeritud gripivaktsiiniga vaktsineerimist ei ole kindlaks tehtud, kuid HAI antikehade tiitreid on kasutatud vaktsiini efektiivsuse mõõtmiseks. Ühe gripiviiruse tüübi või alamtüübi vastased antikehad pakuvad teiste tüüpide vastu kaitset kas vähesel määral või üldse mitte. Lisaks ei pruugi gripiviiruse ühe antigeense variandi vastased antikehad kaitsta sama viirusetüübi või alamtüübi uue antigeense variandi vastu. Celldemic sisaldab adjuvanti MF59C.1 (MF59), mis on kavandatud antigeenispetsiifilist immuunvastust tugevdama ja laiendama ning immuunvastuse kestust pikendama.

Täiskasvanud

Uuring V89_18 oli III faasi randomiseeritud, vaatlejale pimendatud mitmekeskuseline kontrolliga uuring, mis toimus USAs ning milles osalesid 18-aastased ja vanemad täiskasvanud, kes said 21-päevase vahega kas aH5N1c või platseebona 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahust. Uuringuplaanile vastava rühma kokku 2988 osalejat (18...< 65 aastat N = 1488; ≥ 65 aastat N = 1500) said mõlemad annused kas aH5N1c vaktsiini (N = 2249) või platseebot (N = 739). Tüve A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) vastaste hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HAI) antikehade tiitreid hinnati 21 päeva pärast teist annust võetud seerumis.

HAI tiitreid hinnati serokonversiooniga osalejate osakaalu eelmääratletud kriteeriumite järgi (määratletud kui vaktsineerimiseelne HAI tiiter < 1 : 10 ja vaktsineerimisjärgne HAI tiiter ≥ 1 : 40 või vaktsineerimiseelne HAI tiiter ≥ 1 : 10 ja HAI tiitri ≥ 4-kordne suurenemine) ning osalejate osakaalu järgi, kellel oli HAI tiiter ≥ 1 : 40. Vaktsineerimisjärgse serokonversiooniga või HAI tiitriga ≥ 1 : 40 osalejate osakaalu hinnati vanuserühmade kaupa (18...< 65 aastat ja ≥ 65 aastat). Edu kriteeriumite järgi oli nõutav, et serokonversiooniga osalejate osakaalu kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir oleks 18...< 65 aasta vanustel osalejatel ≥ 40% ning ≥ 65-aastastel osalejatel ≥ 30%. Osalejate osakaalul, kellel HAI tiiter oli > 1 : 40, pidi kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir 18...< 65 aasta vanustel osalejatel olema ≥ 70% ning ≥ 65-aastastel osalejatel ≥ 60%.

21 päeva pärast teist vaktsineerimist täideti 18...< 65 aasta vanustel ja ≥ 65 aasta vanuste osalejate osakaalu eelmääratletud kriteeriumid serokonversiooni ja HAI tiitri ≥ 1 : 40 osas (tabel 5). Uuringus V89_04 täiskasvanutel vanuses 18...< 65 aastat ning uuringus V89_13 täiskasvanutel vanuses ≥ 65 aastat täheldatud immunogeensuse tulemused olid võrreldavad.

Tabel 5. Serokonversiooni määrad, HAI tiitriga ≥ 1 : 40 osalejate protsent ja tiitri suhte geomeetrilised keskmised (*geometric mean ratio*, GMR) pärast aH5N1c või platseebo manustamist (21 päeva pärast 2 vaktsineerimist) (PPS^a – uuring V89_18)

	Täiskasvanud vanuses 18...< 65 aastat		Täiskasvanud vanuses ≥ 65 aastat	
	aH5N1c (N = 1076)	Platseebo (N = 349)	aH5N1c (N = 1080)	Platseebo (N = 351)
Serokonversioon^b (95% CI)	79,9% (77,4; 82,3)	0,3% (0,0; 1,6)	54,0% (51,0; 57,0)	1,7% (0,6; 3,7)
HAI tiiter ≥ 1 : 40 (95% CI)	95,0% (93,4; 96,2)	8,5% (5,9; 12,1)	85,7% (83,3; 87,9)	20,8% (16,6; 25,8)

GMR 43. päeval / 1. päeval^c (95% CI)	12,70 (11,9; 13,5)	0,8 (0,7; 0,9)	4,9 (4,6; 5,2)	0,8 (0,8; 0,9)
--	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------

^a PPS = uuringuplaanile vastav rühm (*Per Protocol Set*, PPS), osalejad, kes said uuringuplaanis ette nähtud 2 annust aH5N1c vaktsiini.

^b Serokonversioon on määratletud kui vaktsineerimiseelne HAI tiiter < 1 : 10 ja vaktsineerimisjärgne HAI tiiter ≥ 1 : 40 või vaktsineerimiseelne HAI tiiter ≥ 1 : 10 ja HAI tiitri ≥ 4-kordne suurenemine.

^c HAI tiitrite geomeetrised keskmised 43. päeval võrreldes 1. päevaga.

Paks kiri näitab, et eelmääratletud kriteerium täideti, st serokonversiooniga osalejate osakaalu kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir oli ≥ 40% ja HAI antikehade tiitriga > 1 : 40 osalejate osakaalu kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir 18...< 65 aasta vanustel osalejatel oli ≥ 70% ning ≥ 65-aastastel osalejatel ≥ 60%.

Uuringus V89_18 kasutati 76 täiskasvanul vanuses 18...< 65 aastat homoloogse tüve vastase immuunvastuse mõõtmiseks mikroneutralisatsiooni (MN) analüüsi. Mikroneutralisatsiooni analüüsi järgi saavutati 90%-l osalejatest 43. päevaks esialgsete tiitritega võrreldes vähemalt 4-kordne suurenemine ja 43. päevaks saavutati tiitrite geomeetrisel keskmise (GMT) 24-kordne suurenemine võrreldes 1. päevaga.

Kuus kuud pärast esmast vaktsineerimiskuuri täheldati antikehade tiitri vähenemist: täiskasvanutel vanuses 18... < 65 aastat oli GMR 1,53 [95% usaldusvahemik: 1,44; 1,61] ja täiskasvanutel vanuses ≥ 65 aastat oli GMR 0,97 [95% usaldusvahemik: 0,91; 1,02]. Pisut suuremaid, kuid üldiselt võrreldavaid GMR-i väärtusi täheldati 12 kuu ajapunktis II faasi uuringutes V89_04 (GMR 1,95 [95% usaldusvahemik: 1,73; 2,19] 18...< 65 aasta vanustel täiskasvanutel ja V89_13 (GMR 1,97 [97,5% usaldusvahemik: 1,76; 2,2] ≥ 65 aasta vanustel täiskasvanutel. Pikema aja kui 12 kuu kohta andmed puuduvad.

Andmed ristreaktiivsuse kohta täiskasvanutel

A/turkey/Turkey/1/2005 (klaad 2.2.1) esilekutsutud ristreaktiivne immuunvastus

II faasi uuringutes V89_04 ja V89_13 hinnati kolm nädalat pärast teist vaktsineerimist immuunvastust viiele H5N1 heteroloogsele tüvele: A/Anhui/1/2005 (klaad 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (klaad 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (klaad 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (klaad 2.1.3) ja

A/Vietnam/1203/2004 (klaad 1). HAI tiitrite geomeetrised keskmised (GMT) suurenesid 43. päevaks 18...< 65 aasta vanustel osalejatel (uuring V89_04) 2 kuni 7,3 korda ning ≥ 65 aasta vanustel osalejatel (uuring V89_13) 1,5 kuni 4,8 korda võrreldes 1. päevaga. Osalejate protsent, kes saavutasid 43. päevaks serokonversiooni või HAI tiitri ≥ 1 : 40, oli 18...< 65 aasta vanustel 28...64% ning ≥ 65 aasta vanustel 17...57%. Tabelis 6 on esitatud andmed immuunvastuse kohta H5N1 heteroloogsete tüvede suhtes.

Tabel 6. Serokonversiooni määrad, HAI tiitriga ≥ 1 : 40 osalejate protsent ja tiitri suhte geomeetrised keskmised (GMR) pärast heteroloogsete H5N1 tüvede vastu aH5N1c manustamist (21 päeva pärast 2 vaktsineerimist) 18...< 65 aasta ja ≥ 65 aasta vanustele osalejatele (FAS^a – uuring V89_04 ja V89_13)

	Täiskasvanud vanuses 18 kuni vähem kui 65 aastat (V89_04)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonversioon^b (97,5% CI)	28% (16; 41)	55% (41; 69)	55% (41; 69)	35% (22; 49)	52% (38; 66)
HAI tiiter ≥ 1 : 40 (97,5% CI)	28% (16; 41)	58% (44; 71)	64% (50; 76)	35% (22; 49)	54% (40; 67)
GMR 43. päeval / 1. päeval^b (95% CI)	2,1 (1,3; 3,4)	6,5 (3,6; 12)	7,3 (4,0; 13)	3,1 (1,8; 5,4)	7,0 (3,8; 13)

	Täiskasvanud vanuses ≥ 65 aastat (V89_13) N = 35				
Serokonversioon^b (95% CI)	17% (6; 36)	43% (24; 63)	46% (27; 66)	26% (11; 46)	43% (24; 63)
HAI tiiter $\geq 1 : 40$ (95% CI)	17% (6; 36)	49% (29; 68)	57% (37; 76)	26% (11; 46)	51% (32; 71)
GMR 43. päeval / 1. päeval^c (95% CI)	1,5 (0,9; 2,6)	3,6 (1,6; 8,2)	4,8 (2,3; 10)	2,1 (1,1; 3,8)	4,3 (2,0; 9,2)

^a FAS = täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set*) ehk osalejad, kes said vähemalt ühe uuringuvaktsiini ja kellelt saadi 1. ja 43. päeval andmed immunogeensuse kohta.

^b Serokonversioon on määratletud kui vaktsineerimiseelne HAI tiiter $< 1 : 10$ ja vaktsineerimisjärgne HAI tiiter $\geq 1 : 40$ või vaktsineerimiseelne HAI tiiter $\geq 1 : 10$ ja HAI tiitri ≥ 4 -kordne suurenemine.

^c HAI tiitrite geomeetrilised keskmised 43. päeval võrreldes 1. päevaga.

Viie heteroloogse tüve mikroneutralisatsiooni analüüsi järgi saavutas 43. päevaks esialgsete tiitrite vähemalt 4-kordse suurenemise 32...88% 18...< 65 aasta vanustest osalejatest ja 26...74% ≥ 65 aasta vanustest osalejatest. Mikroneutralisatsiooni tiitrite geomeetrilised keskmised (MN GMT) suurenesid 43. päevaks 18...< 65 aasta vanustel osalejatel (uuring V89_04) 4,8 kuni 34 korda ning ≥ 65 aasta vanustel osalejatel (uuring V89_13) 3,7 kuni 12 korda võrreldes 1. päevaga.

Immuunvastus pärast vaktsineerimist aH5N6c heteroloogse tõhustusannusega

Immunogeensust pärast vaktsineerimist aH5N6c heteroloogse tõhustusannusega 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel hinnati uuringus V89_18E1. See oli randomiseeritud, vaatlejale pimendatud mitmekeskuseline uuring, milles uuringus osalejad, kes olid saanud ligikaudu 6 aastat varem uuringus V89_18 2 annust Celldemicut (varem sama tüve vastu vaktsineeritud uuringus osalejad), randomiseeriti suhtega 1 : 1 rühmadesse, kellele manustati kas 3-nädalase vahega kaks annust vaktsiini aH5N6c, mis sisaldas 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini tüvest A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6, klaad 2.3.4.4h) koos adjuvandiga MF59, või 1. päeval üks annus vaktsiini aH5N6c ja 22. päeval platseebona füsioloogilist lahust. Varem Celldemicut mitte saanud uuringus osalejad loeti sama tüve vastu varem vaktsineerimata osalejateks. Tüve A/turkey/Turkey/1/2005 (klaad 2.2.1) vastaste hemaglutinatsiooni inhibeervate (HAI) antikehade tiitreid hinnati seerumis, mis võeti 21 päeva pärast teist annust. Sama tüve vastu varem vaktsineeritudel, kes said kaks annust aH5N6c-d (1. rühm) või ühe annuse aH5N6c-d ja ühe annuse füsioloogilist lahust platseebona (2. rühm), suurenesid HAI tiitrid 43. päevaks võrreldes 1. päevaga vastavalt 30,8- ja 31,7-kordselt ning sama tüve vastu varem vaktsineerimata uuringus osalejatel 2,1-kordselt. Uuringus osalejate protsent, kellel oli 43. päevaks tekkinud serokonversioon või HAI tiiter $\geq 1 : 40$, oli sama tüve vastu varem vaktsineeritute seas 89,6% kuni 93,1% (1. ja 2. rühm) ning sama tüve vastu varem vaktsineerimata uuringus osalejate seas 13,4% kuni 20,0%. Tabelis 7 on esitatud igas rühmas H5N1 heteroloogse tüve suhtes tekkinud immuunvastused.

Tabel 7. Serokonversiooni määrad, HAI tiitriga $\geq 1 : 40$ uuringus osalejate protsent ja geomeetrilise keskmise suurenemise kordsus (GMFI) pärast vaktsineerimist heteroloogse H5N1 vastu aH5N6c tõhustusannusega (21 päeva pärast teist vaktsineerimist) 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel (PPS^a – uuring V89_18E1)

	1. rühm (H5N1 vastu vaktsineeritud: aH5N6c – aH5N6c) (N = 74)	2. rühm (H5N1 vastu vaktsineeritud: aH5N6c – platseebo) (N = 69)	3. rühm (varem vaktsineerimata aH5N6c – aH5N6c) (N = 95)
Serokonversioon^b (95% CI)	89,6% (79,7; 95,7)	90,2% (79,8; 96,3)	13,4% (6,9; 22,7)
HAI tiiter $\geq 1 : 40$	93,1% (84,5; 97,7)	90,9% (81,3; 96,6)	20,0% (12,1; 30,1)

(95% CI)			
GMFI 43. päeval / 1. päeval^c (95% CI)	30,8 (23,1; 41,0)	31,7 (23,4; 43,0)	2,1 (1,6; 2,8)

^a PPS = uuringuplaanile vastav rühm (*Per Protocol Set*, PPS), uuringus osalejad, kes said uuringuplaanis ette nähtud 2 annust aH5N6c vaktsiini.

^b Serokonversioon on määratletud kui vaktsineerimiseelne HAI tiiter < 1 : 10 ja vaktsineerimisjärgne HAI tiiter ≥ 1 : 40 või vaktsineerimiseelne HAI tiiter ≥ 1 : 10 ja HAI tiitri ≥ 4-kordne suurenemine.

^c Geomeetrilise keskmise suurenemise kordsus (*geometric mean fold increase*, GMFI) = HAI tiitrite geomeetriliste keskmiste suhe 43. päeval võrreldes 1. päevaga.

Mikroneutralisatsiooni (MN) analüüsi järgi saavutas 43. päevaks serokonversiooni heteroloogse tüve H5N1 suhtes 1. rühmas 98,6% osalejatest, 2. rühmas 95,7% osalejatest ja 3. rühmas 11,8% osalejatest. Geomeetrilise keskmise suurenemise kordsus (GMFI) oli 1. rühmas 51,7, 2. rühmas 50,5 ja 3. rühmas 1,7.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat

Uuringus V89_11 hinnati aH5N1c immunogeensuse andmeid lastel vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat. See oli randomiseeritud, kontrolliga, vaatlejale pimendatud mitmekeskuseline uuring, milles osalesid 6 kuu kuni < 18 aasta vanused lapsed, kes said 21-päevase vahega kaks annust kas 7,5 µg H5N1 HA + MF59 0,5 ml-s või 3,75 µg H5N1 HA + MF59 0,25 ml-s.

Täisanalüüsi rühma kokku 577 osalejat said 7,5 µg annuse (N = 329) või 3,75 µg annuse (N = 329). Osalejad jagati vanuse järgi kolme kohorti: 6...< 36 kuud (N = 177), 3...< 9 aastat (N = 193) ja 9...< 18 aastat (N = 207); 53% osalejatest olid meessoost. 73% osalejatest olid asiaadid, 22% olid valgenahalised, 3% olid mustanahalised või afroameeriklased. Tüve A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) vastaste HAI antikehade tiitreid hinnati kolmes vanusekohordis (6...< 36 kuud, 3...< 9 aastat ja 9...< 18 aastat) 21 päeva pärast teist annust võetud seerumis.

Osalejate osakaalu, kellel pärast vaktsineerimist oli serokonversioon ja HAI tiiter ≥ 1 : 40, hinnati eelmääratletud kriteeriumite järgi. Serokonversiooniga osalejate osakaalu edu kriteeriumid olid, et kõigis kolmes vanusekohordis peab kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alumine piir olema ≥ 40% ja HAI tiitriga > 1 : 40 osalejate osakaalu kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alumine piir peab olema ≥ 70%.

Kõigis kolmes vanusekohordis (6...< 36 kuud, 3...< 9 aastat ja 9...< 18 aastat) täideti 21 päeva pärast teist vaktsineerimist nii 7,5 µg kui ka 3,75 µg annusega osalejate osakaalu eelmääratletud kriteeriumid serokonversiooni ja HAI tiitri ≥ 1 : 40 osas. Tabelis 8 on esitatud andmed soovitatava annuse kohta.

Tabel 8. Serokonversiooni määrad, HAI tiitriga ≥ 1 : 40 osalejate protsent ja tiitri suhte geomeetrilised keskmised (GMR) pärast vaktsineerimist aH5N1c vaktsiiniga uuringus V89_11 (FAS^a)

Ravimvorm: 7,5 µg HA / 100% MF59				
	Üldpopulatsioon	Vanuse alarühmad		
	6 kuud kuni < 18 aastat	6...< 36 kuud	3...< 9 aastat	9...< 18 aastat
Serokonversioon^b (97,5% CI)^c	96% (93...98) N = 279	99% (94; 100) N = 84	98% (92; 100) N = 93	92% (85; 97) N = 102
HAI tiiter ≥ 1 : 40 (97,5% CI)^c	96% (92...98)	98% (92; 100)	98% (93; 100)	92% (85; 97)

	N = 287	N = 91	N = 94	N = 102
GMR 43. päeval / 1. päeval^d (97,5% CI)^c	262 (190...361) N = 279	302 (192...476) N = 84	249 (153...404) N = 93	186 (105...328) N = 102
Ravimvorm: 3,75 µg HA / 50% MF59				
Serokonversioon^b (97,5% CI)^c	86% (81...90) N = 288	94% (87...98) N = 85	86% (77...92) N = 98	79% (70...86) N = 105
HAI tiiter ≥ 1 : 40 (97,5% CI)^c	86% (81...90) N = 288	94% (87...98) N = 85	86% (77...92) N = 98	79% (70...86) N = 105
GMR 43. päeval / 1. päeval^d (97,5% CI)^c	84 (61...116) N = 288	116 (74...181) N = 85	73 (44...121) N = 98	58 (34...101) N = 105

^a FAS = täisanalüüsi rühm ehk osalejad, kes said vähemalt ühe 7,5 või 3,75 µg annuse aH5N1c vaktsiini ja kellelt saadi 1. ja 43. päeval andmed immunogeensuse kohta.

^b Serokonversioon on määratletud kui vaktsineerimiselne HAI tiiter < 1 : 10 ja vaktsineerimisjärgne HAI tiiter ≥ 1 : 40 või vaktsineerimiselne HAI tiiter ≥ 1 : 10 ja HAI tiitri ≥ 4-kordne suurenemine.

^c Vanuse alarühmade puhul kasutati 95% usaldusvahemikku.

^d HAI tiitrite geomeetriselised keskmised 43. päeval võrreldes 1. päevaga.

Paks kiri näitab, et eelmääratletud kriteerium täideti, st serokonversiooniga osalejate osakaalu kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alumine piir oli ≥ 40% ja HAI tiitriga > 1 : 40 osalejate osakaalu kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alumine piir oli ≥ 70%.

Uuringus V89_11 kasutati 6 kuu kuni < 18 aasta vanustel osalejatel (N = 69), kes said 7,5 µg annuse, homoloogse tüve (A/turkey/Turkey/1/2005) vastase immuunvastuse hindamiseks mikroneutralisatsiooni (MN) analüüsi. Mikroneutralisatsiooni analüüsi järgi saavutas 100% osalejatest 43. päevaks esialgsete tiitritega võrreldes vähemalt 4-kordne suurenemine ja 43. päevaks tiitrite geomeetriselise keskmise (GMT) 257-kordse suurenemise võrreldes 1. päevaga.

Hindamisel 12 kuud pärast esmast vaktsineerimiskuuri täheldati antikehade tiitri vähenemist (GMR 7,5 µg annusega 12 [97,5% usaldusvahemik: 8,76; 17]; 3,75 µg annusega 5,62 [97,5% usaldusvahemik: 4,05; 7,81]), aga GMR-id olid siiski suuremad kui täiskasvanutel. Pikema aja kui 12 kuu kohta andmed puuduvad.

Andmed ristreaktiivsuse kohta lastel vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat

A/turkey/Turkey/1/2005 (klaad 2.2.1) esilekutsutud ristreaktiivne immuunvastus

6 kuu kuni < 18 aasta vanustel osalejatel (uuring V89_11) hinnati immuunvastust viie (5) H5N1 heteroloogse tüve suhtes: A/Anhui/1/2005 (klaad 2.3.4); A/Egypt/N03072/2010 (klaad 2.2.1); A/Hubei/1/2010 (klaad 2.3.2); A/Indonesia/5/2005 (klaad 2.1.3) ja A/Vietnam/1203/2004 (klaad 1). HAI tiitri geomeetriselised keskmised suurenesid 1. päevaga võrreldes 43. päevaks 8...40 korda. 6 kuu kuni < 18 aasta vanuste osalejate osakaal, kes saavutasid 43. päevaks serokonversiooni või HAI tiitri ≥ 1 : 40, oli vahemikus 32...72%. Tabelis 9 on esitatud andmed immuunvastuse kohta H5N1 heteroloogsete tüvede suhtes.

Tabel 9. Serokonversiooni määrad, HAI tiitriga ≥ 1 : 40 osalejate protsent ja tiitri suhte geomeetriselised keskmised (GMR) pärast heteroloogsete H5N1 tüvede vastu aH5N1c

manustamist (21 päeva pärast 2 vaktsineerimist) 6 kuu kuni < 18 aasta vanustele osalejatele (FAS^a – uuring V89_11)

	Lapsed vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat (V89_11)				
	N = 69				
	A/Anhui/ 1/2005	A/Egypt/ N03072/2010	A/Hubei/ 1/2010	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1203/2004
Serokonversioon^b (97,5% CI)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
HAI tiiter ≥ 1 : 40 (97,5% CI)	32% (20; 46)	72% (59; 84)	54% (40; 67)	36% (24; 50)	54% (40; 68)
GMR 43. päeval / 1. päeval^b (97,5% CI)	8,4 (4,0; 17)	40 (15; 109)	34 (11; 105)	11 (4,9; 25)	23 (8,5; 60)

^a FAS = täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set*) ehk osalejad, kes said vähemalt ühe uuringuvaktsiini ja kellelt saadi 1. ja 43. päeval andmed immunogeensuse kohta.

^b Serokonversioon on määratletud kui vaktsineerimiseelne HAI tiiter < 1 : 10 ja vaktsineerimisjärgne HAI tiiter ≥ 1 : 40 või vaktsineerimiseelne HAI tiiter ≥ 1 : 10 ja HAI tiitri ≥ 4-kordne suurenemine.

^c HAI tiitrite geomeetrilised keskmised 43. päeval võrreldes 1. päevaga.

Mikroneutralisatsiooni analüüsi tulemused 5 heteroloogse tüve suhtes näitasid, et oluline osa lastest saavutas 43. päevaks mikroneutralisatsiooni tiitrite vähemalt 4-kordse suurenemise vahemikus 83...100%. Mikroneutralisatsiooni tiitrite geomeetrilised keskmised (MN GMT) suurenesid 6 kuu kuni < 18 aasta vanustel osalejatel (uuring V89_11) 43. päevaks 13 kuni 160 korda võrreldes 1. päevaga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Kaaliumkloriid
Magneesiumkloriidheksahüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Kaaliumdivesinikfosfaat
Süstevesi

Teave adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Kui vaktsiin on olnud külmunud, tuleb see ära visata.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolbkork (bromobutüülkummi) ja Luer Lock-liitmik. Nõelad ei kuulu komplekti.

Pakendis on 10 süstlit. Ühes süstlis on 1 annus (0,5 ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist õrnalt loksutada. Pärast loksutamist on vaktsiin normaalselt piimjasvalge suspensiooni välimusega.

Enne manustamist tuleb iga süstli sisu kontrollida, et selles ei oleks nähtavaid osakesi ja/või välimuse muutusi. Kui midagi sellist täheldatakse, ei tohi vaktsiini manustada.

Luer Lock-liitmikuga süstli kasutamiseks võtke ära otsakork, keerates seda vastupäeva. Kui otsakork on eemaldatud, kinnitage nõel süstlile, keerates seda päripäeva kuni fikseerumiseni. Kasutage intramuskulaarseks süstiks sobiva suurusega steriilset nõela. Kui nõel on korralikult kinnitatud, tõmmake ära nõelakate ja manustage vaktsiin.

Kasutamata vaktsiin ja jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1806/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://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**

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

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Seqirus Inc.
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs
NC 27540
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete 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.

Perioodiliste ohutusaruannete esitamine Celldemicu kasutamisel gripipandeemia ajal

Pandeemia korral ei pruugi pandeemiavaktsiini perioodiliste ohutusaruannete esitamine iga 6 kuu järel olla ohutusjärelvalveks piisav, sest eeldatavasti puutub vaktsiiniga lühikese ajavahemiku jooksul kokku suur hulk inimesi. Sellises olukorras on vaja kiiresti teada anda ohutusteabest, mis võib pandeemia ajal kasu/riski suhet kõige enam mõjutada. Arvestades kokkupuute ulatust, on reguleerivatele asutustele otsuste tegemiseks ja vaktsineeritava populatsiooni kaitseks ülioluline kumulatiivse ohutusteabe kiire analüüsimine.

Seetõttu peab müügiloa hoidja alates pandeemia väljakuulutamisest ja zoonootilise vaktsiini kasutuselevõttust esitama sagedamini lihtsustatud perioodilisi ohutusaruandeid, mille intervall määratletakse riskijuhtimiskavas.

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 Ravimiameti 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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLA PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Celldemic süstesuspensioon süstlis
Zoonootilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuvandiga, valmistatud rakukultuurides)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab: gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas), inaktiveeritud, kultiveeritud Madini-Darby koera neeru (*Madin Darby Canine Kidney*, MDCK) rakukultuuris, koos adjuvandiga MF59C.1, tüvi

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini

Adjuvant MF59C.1: skvaleen, polüsorbaat 80, sorbitaantrioleaat, naatriumtsitraat, sidrunhape.

3. ABIAINETE LOETELU

Abiained: naatriumkloriid, kaaliumkloriid, magneesiumkloriidheksahüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, kaaliumdivesinikfosfaat, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon.

10 süstlit (0,5 ml), nõelteta

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist õrnalt loksutada.

Intramuskulaarne.

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. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1806/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Celldemic süstevedelik
Zoonootilise gripi vaktsiin (H5N1)

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Intramuskulaarne

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Celldemic süstesuspensioon süstlis

Zoonootilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuvandiga, valmistatud rakukultuurides)

▼ 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 saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Celldemic ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Celldemicu saamist
3. Kuidas Celldemicut manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Celldemicut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Celldemic ja milleks seda kasutatakse

Celldemic on vaktsiin, mis on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel ning 6 kuu vanustel ja vanematel lastel pandeemiat põhjustada võiva zoonootilise gripiviiruse (st gripp, mis võib levida loomadelt inimestele) levikuohu või puhangu korral viiruste H5N1 (linnugripi) põhjustatud gripi ennetamiseks.

Zoonootilised gripiviirused võivad aeg-ajalt nakatada inimesi, põhjustades haigust, mis varieerub kergest ülemiste hingamisteede (nina ja kurgu) infektsioonist gripitaolise haiguseni, mis võib kiiresti süveneda raskeks kopsupõletikuks, ägeda respiratoorse distressi sündroomiks või šokiks ja isegi surmaga lõppeda. Inimese nakatumist põhjustab peamiselt kokkupuude nakatunud loomadega, inimeselt inimesele see nakkus kergesti ei levi.

Celldemicut manustatakse pandeemiat põhjustada võiva H5N1 puhangu eel või ajal. Vaktsiin sisaldab mõningaid viiruse H5N1 osi ja kuna viirus on eelnevalt inaktiveeritud, see haigust ei põhjusta. Kui inimene saab vaktsiini, tuvastab tema immuunsüsteem vaktsiinis leiduvad viiruseosakesed kui võõrad ning hakkab nende vastu antikehi moodustama. Kui inimene puutub kokku viirusega, on need antikehad koos immuunsüsteemi muude osadega võimelised viirust hävitama, aidates sellega haiguse eest kaitsta. Ükski vaktsiini koostisosa ei põhjusta grippi.

2. Mida on vaja teada enne Celldemicu saamist

Celldemicut ei tohi teile manustada:

- kui olete allergiline
 - toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes;
 - beeta-propiolaktooni, polüsorbaat 80 või tsetüültrimetüülammooniumbromiidi (CTAB) suhtes, mis on tootmisprotsessist jäänud jääkkogused;
- kui teil on olnud raske allergiline reaktsioon (nt anafülaksia) varasemale gripivastasele vaktsineerimisele.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

ENNE selle vaktsiini saamist

- Teie meditsiiniõde või arst hoolitseb, et juhaks, kui pärast Celldemicu manustamist tekib harvaesinev anafülaktiline reaktsioon (väga raske allergiline reaktsioon, mille sümptomid on hingamisraskused, pearinglus, nõrk ja kiire pulss ning nahalööve), on kiiresti kättesaadav asjakohane arstiabi ja järelevalve.
- Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui olete vaksineerimise pärast närviline või kui olete varem pärast süsti saamist minestanud.
- Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on äge haigus, mille üks sümptom on palavik. Arst võib otsustada vaksineerimise kuni palaviku möödumiseni edasi lükata. Kuid vaksineerimine on lubatud, kui teil on väike palavik või kerge ülemiste hingamisteede nakkus, nagu külmetushaigus.
- Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on veritsusprobleem, teil tekivad kergesti verevalumid või kui kasutate trombide ennetamiseks verevedeldajaid.
- Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on nõrgenenud immuunsüsteem või kui saate immuunsüsteemi mõjutavat ravi, näiteks vähiravi (keemiaravi) või kortikosteroidravi (vt lõik „Muud ravimid ja Celldemic“).
- Õelge oma arstile, kui teil võivad tekkida krampid, eriti juhul, kui teil on epilepsia.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Celldemic täielikult kaitsta kõiki vaksineeritud inimesi.

Alla 6 kuu vanused lapsed

Seda vaktsiini ei soovitata praegu lastele vanuses alla 6 kuu, sest ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Celldemic

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ravimeid, või kui olete hiljuti saanud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Arst peab hindama teile vaktsiini manustamise kasulikkust ja võimalikke riske.

Celldemicu kasutamise kohta rasedatel kogemused puuduvad. Eeldatavasti ei eritu Celldemic rinnapiima, seega ei ole toimeid rinnaga toidetavale imikule oodata.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“) nimetatud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Enne autojuhtimist ja masinate kasutamist oodake, kuni need on möödunud.

Celldemic sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Vaktsiin sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, st põhiliselt „kaaliumivaba“.

3. Kuidas Celldemicut manustatakse

Vaktsiini manustab teile arst või meditsiiniõde kooskõlas ametlike soovitustega.

Täiskasvanud ning 6-kuused ja vanemad lapsed

Üks annus (0,5 ml) vaktsiini süstitakse õlavarde (deltalihasesse) või reie ülaossa, sõltuvalt teie vanusest ja lihasmassist.

Teine vaktsiiniannus tuleb manustada vähemalt 3 nädalat hiljem.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Celldemic põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga tõsised kõrvaltoimed

Pärast vaktsineerimist võivad tekkida allergilised reaktsioonid ja need võivad olla rasked. Õelge viivitamata oma arstile või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekivad järgmised allergilise reaktsiooni nähud või sümptomid:

- hingamisraskused;
- pearinglus;
- nõrk ja kiire pulss;
- nahalööve.

Selliste sümptomite korral võite vajada kiiret arstiabi või haiglaravi.

Muud kõrvaltoimed

Celldemicu muud võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool.

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad)

Celldemicu kliinilistes uuringutes on täiskasvanutel (sh eakatel) tekkinud järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Süstekoha valu
- Lihasevalu (müalgia)
- Liigesevalu (artralgia)
- Peavalu
- Väsimus
- Üldine halb enesetunne

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- Iiveldus
- Isutus
- Külma värinad
- Süstekoha verevalum
- Naha kõvenemine süstekohas (induratsioon)
- Palavik

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- Tursunud lümfisõlmed (lümfadenopaatia)
- Pearinglus
- Kõhulahtisus
- Oksendamine
- Lööve
- Sügelus (*pruritus*)
- Süstekoha punetus (erüteem)
- Süstekoha veritsus (hemorraagia)

Eakate (65-aastased ja vanemad) saadi üldiselt vähem teateid kui nooremalt täiskasvanutelt.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat

Allpool loetletud kõrvaltoimetest teatati kliinilises uuringus, kus osalesid lapsed vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat.

6 kuud kuni < 6 aastat

Väga sage

- Vähenenud söögiisu
- Süstekoha hellus
- Unisus
- Ärrituvus
- Palavik

Sage

- Süstekoha punetus (erüteem)
- Naha kõvenemine süstekohas (induratsioon)
- Oksendamine
- Kõhulahtisus

6 aastat kuni < 18 aastat

Väga sage

- Peavalu
- Iiveldus
- Vähenenud söögiisu
- Lihasevalu (müalgia)
- Liigesevalu (artralgia)
- Süstekoha valu
- Väsimus
- Üldine halb enesetunne

Sage

- Süstekoha punetus (erüteem)
- Naha kõvenemine süstekohas (induratsioon)
- Palavik
- Oksendamine
- Kõhulahtisus

Lisaks on seoses hooajalise gripi vaktsiinidega üldiselt ja Celldemicu sarnaste pandeemiavaktsiinidega teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

- Ajutine vereliistakute vähesus, mis põhjustab veritsust või verevalumite teket (mööduv trombotsütopeenia)
- Allergilised reaktsioonid, millega võib kaasneda õhupuudus, vilisev hingamine, kõriturse või ohtlik vererõhu langus, mis ravita võib põhjustada šokki. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ja neil on selleks puhuks käepärast erakorralise ravi vahendid
- Närvisüsteemi häired, näiteks tugev terav või tuksuv valu piki ühte või mitut närvi (neuralgia), torkimistunne (paresteesia), närvipõletik (neuriit), krambid, kesknärvisüsteemi põletik (entsefalomüeliit), teatud tüüpi halvatus (Guillaini-Barré sündroom), minestamine (sünkoop) või minestustunne (presünkoop), unisus (somnolentsus)
- Ebaregulaarsed või tugevad südamelöögid (südamepekslemine), tavapärasest sagedamad südamelöögid (tahhükardia)
- Veresoontepõletik, mis võib põhjustada nahalööbeid, liigesevalu ja neeruprobleeme (vaskuliit)

- Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas nõgeslööve (urtikaaria), mittespetsiifiline lööve, allergilise reaktsiooni tõttu ebaharilik nahaturse, tavaliselt silmade ja huulte ümber, keelel, käe- või jalalabadel (angioödeem)
- Vaktsineeritud jäsme ulatuslik turse
- Köha
- Valu jäsemetes, lihaste nõrkus
- Kõhuvalu
- Üldine nõrkus (asteenia)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Celldemicut säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Celldemicut pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Kui vaktsiin on olnud külmunud, tuleb see ära visata. Hoida süstel originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Celldemic sisaldab

- Toimeaine

Vaktsiini toimeained on puhastatud viirusevalgud (ehk hemaglutiniin ja neuraminidaas).

Üks annus (0,5 ml) vaktsiini sisaldab 7,5 mikrogrammi gripiviiruse tüve A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) hemaglutiniini, mis on kultiveeritud Madini-Darby koeraneeru (*Madin Darby Canine Kidney*, MDCK) rakukultuuris (see on spetsiaalne rakukultuur, milles gripiviirust kasvatati).

- Adjuvant

Vaktsiin sisaldab adjuvanti MF59C.1. Adjuvandid on ained, mida lisatakse teatud vaktsiinidele nende kaitsetoime kiirendamiseks, parandamiseks ja/või pikendamiseks. MF59C.1 on adjuvant, mis sisaldab skvaleeni, polüsorbaat 80, sorbitaantriioleaat, naatriumsitraati ja sidrunhapet.

- Teised koostisosad

Teised koostisosad on: naatriumkloriid, kaaliumkloriid, magneesiumkloriidheksahüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, kaaliumdivesinikfosfaat ja süstevesi (vt lõik 2 „Celldemic sisaldab naatriumi ja kaaliumi“).

Kuidas Celldemic välja näeb ja pakendi sisu

Celldemic on piimjasvalge suspensioon.

See tarnitakse kasutusvalmis süstlis, milles on üks süstitav annus (0,5 ml); pakend sisaldab 10 süstlit, millel on Luer Lock-liitmik. Nõelad ei kuulu komplekti.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva harvaesineva anafülaktilise reaktsiooni puhuks peab alati olema kiiresti kättesaadav asjakohane arstiabi ja järelevalve.

Enne kasutamist õrnalt loksutada. Pärast loksutamist on Celldemic normaalselt piimjasvalge suspensiooni välimusega.

Enne manustamist tuleb kontrollida, et vaktsiinis ei oleks nähtavaid osakesi ega värvuse muutusi. Juhul kui vaktsiinis on märgata mis tahes nähtavaid osakesi ja/või kõrvalekaldeid selle füüsilises olekus, ei tohi vaktsiini manustada.

Luer Lock-liitmikuga nõelata süstli kasutamiseks võtke ära otsakork, keerates seda vastupäeva. Kui otsakork on eemaldatud, kinnitage nõel süstlile, keerates seda päripäeva kuni fikseerumiseni. Kasutage intramuskulaarseks süstiks sobiva suurusega steriilset nõela. Kui nõel on korralikult kinnitatud, tõmmake ära nõelakate ja manustage vaktsiin.