

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VEPACEL'i süstesuspensioon mitmeannuselises mahutis  
Prepandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (kogu virioon, inaktiveeritud, valmistatud rakukultuuril)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

gripiviirus (kogu virioon, inaktiveeritud), sisaldab tüve antigeeni\*:  
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammi\*\*

\* valmistatud Vero rakukultuuril

\*\* hemaglutiniin

Tegemist on mitut annust sisaldava viaaliga. Ühes viaalis olevate annuste arvu vt lõik 6.5.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.  
Selge kuni kergelt hägune.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Aktiivne immuniseerimine A-gripi viiruse alatüübi H5N1 vastu.

See näidustus põhineb immunogeensuse andmetel, mis on kogutud üle 6-kuustelt uuringualustelt pärast H5N1 alatüübi tüvesid sisaldava kahe vaktsiiniannuse manustamist (vt lõik 5.1).

Vaktsiini manustamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Täiskasvanud ja lapsed alates 6 kuu vanusest

Üks 0,5 ml annus valitud päeval.

Teine 0,5 ml annus tuleb manustada vähemalt 3 nädala pärast.

Teised laste vanuserühmad

VEPACEL'i ohutuse ja efektiivsuse andmed alla 6 kuu vanustel lastel puuduvad.

#### Manustamisviis

Immuniseeritakse lihasesisese süstiga deltalihasesse või reie anterolateraalssesse külge, olenevalt lihaskoest.

Manustamise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

Anafülaktiliste reaktsioonide anamnees toimeaine või lõigus 6.1 toodud mis tahes abiainete või jääkainete (formaldehüüd, bensonaas, sahharoos, trüpsiin, Vero peremeesrakukultuuri proteiin) suhtes. Kui vaksineerimist peetakse vajalikuks, peavad elustamisvahendid olema koheseks kasutamiseks käepärast (vt lõik 4.4).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

See vaktsiin võib sisaldada tootmisprotsessis kasutatavate formaldehüüdi, bensonaasi, sahharoosi, trüpsiini ja Vero peremeesrakukultuuri proteiini jälgi. Seetõttu võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinidega, peab sobiva medikamentoose ravi ja jälgimise võimaluse alati käepärast olema juhaks, kui vaktsiini manustamise järel tekivad haruldased anafülaktilised reaktsioonid.

Sarnase kogu viriooni sisaldava, Vero rakukultuuril kasvatatud H1N1 gripi vaktsiini manustamisel pandeemia ajal on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, kaasa arvatud anafülaktilia. Sellised reaktsioonid on tekkinud nii mitme allergiaga kui ilma teadaolevate allergiatega patsientidel.

Immuniseerimine ägeda palavikuhaiguse või ägeda infektsiooniga patsientidel puhul tuleb edasi lükata.

VEPACEL'i ei tohi manustada veresoonde.

VEPACEL'i subkutaanse kasutamise kohta andmeid pole. Seetõttu peab medik hindama vaktsiini kasu-riski suhet vaktsiini manustamisel inimesele, kellel on trombotsütopeenია või muu veritsushäire, mis on vastunäidustuseks lihasesisesele süstile; vaktsiini ei tohi manustada, kui võimalik kasu ei ületa verejooksuga seotud riske.

Endogeense või iatogeense immunosupressiooni patsientidel võib antikehade teke olla ebapiisav.

Kaitsvat immuunvastust ei pruugi kõikidel vaksineeritavatel tekkida (vt lõik 5.1).

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad andmed VEPACEL'i koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega. Kui koosmanustamine teiste vaktsiinidega on näidustatud, tuleb immuniseerida erinevatesse jäsemetesse. Tuleb märkida, et kõrvaltoimed on sellisel juhul intensiivsemad.

Immunoglobuliini ei tohi manustada VEPACEL'iga koos, välja arvatud meditsiinilise erakorralise olukorra puhul kohese kaitse tagamiseks. Vajadusel võib VEPACEL'i manustada samal ajal kui normaal- või spetsiifilist immunoglobuliini, kuid erinevasse jäsemesse.

Immuunvastus võib olla nõrgem, kui patsient saab immunosupressiivset ravi.

Immuunvastase vaksineerimise järgselt võivad ELISA-meetodil tehtud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1), C-hepatiidi viiruse ja eriti HTLV-1 antikehasid tuvastavate seroloogiliste testide vastused olla valepositiivsed. Sellistel juhtudel on Western blot'i meetod negatiivne. Need mööduvad valepositiivsed tulemused võivad tuleneda IgM-i tootmisest vastusena vaktsiinile.

### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

VEPACEL'i ohutust raseduse ja imetamise ajal ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Loomkatsed H5N1 tüve vaktsiinidega (A/Vietnam/1203/2004 ja A/Indonesia/05/2005) ei näita otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid fertiilsusele, rasedusele, embrüo/loote arengule, sünniaegsele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Enne VEPACEL'i väljakirjutamist peavad tervishoiutöötajad hoolikalt kaaluma iga üksiku patsiendi puhul võimalikke riske ja saadavat kasu.

VEPACEL'i kasutamist raseduse ja imetamise ajal võib pandeemiaeelse olukorra puhul kaaluda, võttes arvesse kohalikke kehtivaid juhendeid.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VEPACEL mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### a) Ohutusprofiili kokkuvõte

- Täiskasvanud, eakad ja riskirühmad

Käesoleva H5N1 vaktsiiniga (lisateavet H5N1 vaktsiinide kohta vt lõik 5.1) on läbi viidud kliinilised uuringud umbes 3700-l patsiendil (vanuses 18 kuni 59 aastat ning 60 ja enam aastat) ning umbes 300 patsiendiga igas riskirühmas, kuhu kuulusid immuunpuudulikkusega ning krooniliste haigustega patsiendid. Täheldatud kõrvaltoimed on toodud allolevas tabelis.

Immuunpuudulikkusega ning krooniliste haigustega patsientide ohutusprofiil oli sarnane tervete täiskasvanud ja eakate patsientide omaga.

- Väikelapsed, lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 3 kuni 17 aastat

Kliinilises uuringus manustati H5N1 vaktsiini 90 noorukile vanuses 9 kuni 17 ja 153 lapsele vanuses 3 kuni 8 aastat. Sümptomite esinemine ja olemus olid pärast esimest ning teist vaktsineerimist sarnased tervetel täiskasvanutel ja eakatel patsientidel ilmnenuatega.

Väikelapsed ja lapsed vanuses 6 kuni 35 kuud

Kliinilises uuringus manustati H5N1 vaktsiini 36 väikelapsele ja lapsele vanuses 6 kuni 35 kuud.

H5N1 vaktsiini kliinilises uuringus osalenud lastel täheldatud kõrvaltoimed on toodud allpool.

##### b) Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt järgmistele esinemissagedustele.

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Väga harv ( $< 1/10\,000$ )

| Kõrvaltoimed (täiskasvanud ja eakad) |                 |           |
|--------------------------------------|-----------------|-----------|
| Organsüsteemi klass (SOC)            | MedDRA tunnus   | Sagedus   |
| INFEKTSIOONID JA INFESTATSIOONID     | Nasofarüingiit  | Sage      |
| VERE- JA LÜMFISÜSTEEMI HÄIRED        | Lümfadenopaatia | Aeg-ajalt |
| PSÜHHIAATRILISED HÄIRED              | Unetus          | Aeg-ajalt |

| Kõrvaltoimed (täiskasvanud ja eakad)                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organsüsteemi klass (SOC)                                 | MedDRA tunnus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Sagedus                                                                                                                                             |
| NÄRVISÜSTEEMI<br>HÄIRED                                   | Peavalu<br>Pearinglus<br>Unisus<br>Tundlikkuse häired (paresteesia, düsesteesia, suu düsesteesia, hüpoesteesia, düsgeusia ja põletustunne)<br>Sünkkoop                                                                                                                                                                                                                                                      | Väga sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Sage<br><br>Aeg-ajalt                                                                                        |
| SILMA KAHJUSTUSED                                         | Konjunktiviit<br>Silma ärritus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt                                                                                                                              |
| KÕRVA JA LABÜRINDI<br>KAHJUSTUSED                         | Vertiigo<br>Kõrvalvalu<br>Kuulmise äkiline kadu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt                                                                                                                      |
| VASKULAARSED HÄIRED                                       | Hüpotensioon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Aeg-ajalt                                                                                                                                           |
| RESPIRATOORSED,<br>RINDKERE<br>JA MEDIASTIINUMI<br>HÄIRED | Orofarüingealne valu<br>Köha<br>Düspnoe<br>Ninakinnisus<br>Rinorröa<br>Kurgu kuivus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt                                                                                    |
| SEEDETRAKTI<br>HÄIRED                                     | Diarröa<br>Oksendamine<br>Iiveldus<br>Kõhuvalu<br>Düspepsia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt                                                                                            |
| NAHA JA<br>NAHAALUSKOE<br>KAHJUSTUSED                     | Hüperhidroos<br>Sügelus<br>Lööve<br>Urtikaaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt                                                                                                              |
| LIHAS-SKELETI<br>JA SIDEKOE<br>KAHJUSTUSED                | Artralgia<br>Müalgia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Sage<br>Sage                                                                                                                                        |
| ÜLDISED HÄIRED<br>JA MANUSTAMISKOHA<br>REAKTSIOONID       | Väsimus<br>Päikese<br>Tühjavalu<br>Jõuetus<br>Gripilaadne haigus<br>Ebamugavustunne rindkeres<br>Süstekoha reaktsioonid <ul style="list-style-type: none"> <li>Süstekoha valu</li> <li>Süstekoha induratsioon</li> <li>Süstekoha erüteem</li> <li>Süstekoha turse</li> <li>Süstekoha hemorraagia</li> <li>Süstekoha ärritus</li> <li>Süstekoha sügelus</li> <li>Liikuvuse halvenemine süstekohal</li> </ul> | Väga sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br><br>Väga sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt |

| Kõrvaltoimed (väikelapsed, lapsed ja noorukid) |                          |             |              |                |
|------------------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------|----------------|
| Organsüsteemi klass (SOC)                      | Eelistatud MedDRA termin | Sagedus     |              |                |
|                                                |                          | 6...35 kuud | 3...8 aastat | 9...17 aastat  |
| INFEKTSIOONID JA<br>INFESTATSIOONID            | Nasofarüingiit           | Sage        | Sage         | Sage           |
| AINEVAHETUSE JA<br>SÖÖMISHÄIRED                | Vähenenud söögiisu       | Sage        | Aeg-ajalt    | Aeg-ajalt      |
| PSÜHHIAATRIILISED<br>HÄIRED                    | Unetus<br>Unehäired      | -<br>Sage   | -<br>-       | Aeg-ajalt<br>- |

| Kõrvaltoimed (väikelapsed, lapsed ja noorukid)   |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                          |                                                                                                                       |                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organüsteemi klass (SOC)                         | Eelistatud MedDRA termin                                                                                                                                                                                                                    | Sagedus                                                                                  |                                                                                                                       |                                                                                                                                         |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                             | 6...35 kuud                                                                              | 3...8 aastat                                                                                                          | 9...17 aastat                                                                                                                           |
| NÄRVISÜSTEEMI HÄIRED                             | Pearinglus<br>Peavalu<br>Nutmine<br>Unisus<br>Hüpoesteesia                                                                                                                                                                                  | -<br>-<br>Sage<br>Väga sage<br>-                                                         | -<br>Sage<br>-<br>-<br>-                                                                                              | Aeg-ajalt<br>Väga sage<br>-<br>-<br>Aeg-ajalt                                                                                           |
| SILMA KAHJUSTUSED                                | Silma ärritus                                                                                                                                                                                                                               | -                                                                                        | Aeg-ajalt                                                                                                             | -                                                                                                                                       |
| KÕRVA JA LABÜRINDI KAHJUSTUSED                   | Vertiigo                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                        | -                                                                                                                     | Aeg-ajalt                                                                                                                               |
| RESPIRATOORSED, RINDKERE JA MEDIASTIINUMI HÄIRED | Köha<br>Orofarüingeaalne valu<br>Rinorröa                                                                                                                                                                                                   | -<br>-<br>-                                                                              | Aeg-ajalt<br>Sage<br>Aeg-ajalt                                                                                        | Aeg-ajalt<br>Sage<br>Aeg-ajalt                                                                                                          |
| SEEDETRAKTI HÄIRED                               | Kõhuvalu<br>Iiveldus<br>Oksendamine<br>Diarröa                                                                                                                                                                                              | -<br>Sage<br>Sage<br>Sage                                                                | -<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt                                                                                        | Sage<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt                                                                                                       |
| NAHA JA NAHAALUSE KOE KAHJUSTUSED                | Hüperhidroos<br>Sügelus                                                                                                                                                                                                                     | Sage<br>-                                                                                | Aeg-ajalt<br>-                                                                                                        | Sage<br>Aeg-ajalt                                                                                                                       |
| LIHAS-SKELETI JA SIDEKOE KAHJUSTUSED             | Artralgia<br>Müalgia<br>Valu jäsemetes                                                                                                                                                                                                      | -<br>-<br>-                                                                              | Sage<br>Sage<br>-                                                                                                     | Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt                                                                                                               |
| ÜLDISED HÄIRED JA MANUSTAMISKOHA REAKTSIOONID    | Süstekoha valu<br>Süstekoha induratsioon<br>Süstekoha erüteem<br>Süstekoha turse<br>Süstekoha hemorraagia<br><br>Süstekoha sügelus<br>Õlavarre valu<br><br>Väsimus<br>Püreeksia<br>Külma värisnad<br>Ärritus<br>Haiglane olek<br>Külm tunne | Väga sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br><br>-<br>-<br>Väga sage<br>-<br>-<br>-<br>- | Väga sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br><br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br><br>Sage<br>Sage<br>-<br>Sage<br>Aeg-ajalt | Väga sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br><br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br><br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Sage<br>-<br>Sage<br>Aeg-ajalt |

- Turuletulekujärgne kogemus

VEPACEL'i kohta pole turuletulekujärgse kogemuse andmed veel saadaval.

#### Celvapan (H1N1)

Kogu viirus sisaldava, Vero rakukultuuril kasvatatud H1N1 vaktsiini turuletulekujärgse jälgimise käigus täiendati alltoodud kõrvaltoimeid (nende kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada ning seda ei saanud anda olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired: anafülatiline reaktsioon, ülitundlikkus.

Närvisüsteemi häired: palavikulised konvulsioonid.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: angioödeem.

Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused: valu jäsemetes.

#### Trivalentsed sesoonsed gripivaktsiinid

Munast saadud interpandeemiliste trivalentsete vaktsiinide turuletulekujärgse jälgimise käigus on täheldatud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt: üldised nahareaktsioonid

Harv: neuralgia, mööduv trombotsütopeenia. Teatatud on allergilistest reaktsioonidest, harvadel juhtudel ka šokini viivatest.

Väga harv: vaskuliit koos mööduva neerukahjustusega. Neuroloogilised häired, nagu entsefalomüeliit, neuriit ja Guillain Barré sündroom.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhte. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

VEPACEL'i üleannustamisest ei ole teatatud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiinid, ATC kood: J07BB01

Käesolev lõik kirjeldab kliinilisi kogemusi H5N1 vaktsiiniga

Pandeemilised ja prepandeemilised vaktsiinid sisaldavad gripiantigeene, mis erinevad hetkel ringlevate gripiviiruste omadest. Neid antigeene võib pidada "uuteks" antigeenideks ning need simuleerivad olukorda, kus vaktsineeritav sihtpopulatsioon on viirusest immunoloogiliselt mõjutamata. H5N1 vaktsiinidega saadud andmete põhjal võib kasutada vaktsineerimisstrateegiat, mida tõenäoliselt kasutatakse pandeemiade korral: H5N1 vaktsiinide põhjal saadud kliinilise immunogeensuse, ohutuse ja reaktogeensuse andmed näitavad, et vaktsiin sobib kasutamiseks pandeemia ajal ja pandeemiaeelselt.

Täiskasvanud, eakad ja riskirühmad

#### Immuunvastus tiivele A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

Vaktsiinitüve A/Vietnam/1203/2004 immunogeensust uuriti kolme kliinilise uuringu käigus, kus osalesid täiskasvanud vanuses 18...59 (N=961), ja kahe kliinilise uuringu käigus, kus osalesid eakad, kes olid üle 60 aasta vanad (N=391). 0- ja 21-päevase vaktsineerimiskeemi alusel. Lisaks hinnati immunogeensust III faasi uuringus immuunpuudulikkusega patsientide (N=122) ning krooniliste haigustega patsientide (N=123) määratletud riskirühmades 0- ja 21-päevase vaktsineerimiskeemi alusel.

#### Immunogeensus 18...59-aastastel täiskasvanutel (N=961) ja 60-aastastel ning vanematel isikutel (N=391)

Pärast primaarset vaktsineerimist oli 18...59-aastastel täiskasvanute ja üle 60-aastastel eakatel, kelle mikroneutraliseerivate antikehade tiiter oli > 20, serokonversiooni määr ja serokonversioonifaktor (mõõdeti mikroneutalisatsioonianalüüsiga (MN)) järgmine:

|                            | 18...59 aastased<br>21 päeva pärast |           | 60 aastased ja vanemad<br>21 päeva pärast |           |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------------|-----------|
|                            | 1. annust                           | 2. annust | 1. annust                                 | 2. annust |
| Seroneutalisatsiooni määr* | 44,4%                               | 69,7%     | 51,9%                                     | 69,2%     |
| Serokonversiooni määr**    | 32,7%                               | 56,0%     | 13,3%                                     | 23,9%     |
| Serokonversioonifaktor***  | 3,0                                 | 4,5       | 2,0                                       | 2,6       |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

\*\* MN-tiitri  $\geq 4$  kordne tõus

\*\*\* keskmine geomeetriline suurenemine

Immunogeensus immuunpuudulikkusega patsientidel (N=122) ja krooniliste haigustega patsientidel (N=123)

Pärast vaktsineerimist oli immuunpuudulikkusega patsientidel ja krooniliste haigustega patsientidel, kellel neutraliseerivate antikehade tiiter oli  $\geq 20$ , serokonversiooni määr ja serokonversioonifaktor (mõõdeti mikroneutralisatsioonianalüüsiga (MN)) järgmine:

|                             | Immuunpuudulikkusega patsiendid |           | Krooniliste haigustega patsiendid |           |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|
|                             | 21 päeva pärast                 |           | 21 päeva pärast                   |           |
|                             | 1. annust                       | 2. annust | 1. annust                         | 2. annust |
| Seroneutralisatsiooni määr* | 24,8%                           | 41,5%     | 44,3%                             | 64,2%     |
| Serokonversiooni määr**     | 9,1%                            | 32,2%     | 17,2%                             | 35,0%     |
| Serokonversioonifaktor***   | 1,6                             | 2,5       | 2,3                               | 3,0       |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

\*\* MN-tiitri  $\geq 4$  kordne tõus

\*\*\* keskmine geomeetriline suurenemine

Rist-reaktiivne immuunvastus H5N1 tüvede suhtes

Kliinilises uuringus 18...59-aastaste täiskasvanud (N=265) ja 60-aastaste ning vanemate patsientidega (N=270) pärast vaktsineerimist A/Vietnam/1203/2004 vaktsiini tüvega oli tiiter määr, kellel MN-analüüsiga mõõdetud rist-neutraliseerivate antikehade tiiter  $\geq 20$ , järgmine:

|                             | 18...59 aastased             | 60 aastased ja vanemad       |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                             | A/Indonesia/05/2005          |                              |
|                             | 21 päeva pärast teist annust | 21 päeva pärast teist annust |
| Seroneutralisatsiooni määr* | 35,1%                        | 54,8%                        |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

Heteroloogsed revaktsinatsioonid

Heteroloogne revaktsinatsioon 7,5  $\mu$ g mitteadjuvantse A/Indonesia/05/2005 vaktsiini tüvega teostati 12...24 kuu jooksul pärast esmast vaktsineerimist A/Vietnam/1203/2004 vaktsiini tüve kahe annusega kolme kliinilise uuringu käigus, mis osalesid 18...59-aastased täiskasvanud ja üle 60-aastased eakad patsiendid. 12...24 kuu heteroloogne revaktsinatsioon teostati ka III faasi uuringus immuunpuudulikkusega patsientidel ja krooniliste haigustega patsientidel.

Seroneutralisatsiooni määrad (MN tiiter  $\geq 20$ ) 21 päeva pärast 12...24 kuud toimunud revaktsinatsiooni 7,5  $\mu$ g heteroloogse A/Indonesia/05/2005 vaktsiini tüvega, testituna nii homoloogse kui heteroloogse tüve vastu, olid järgmised:

| Seroneutralisatsiooni määr*   | 18...59 aastased |             | 60 aastased ja vanemad |             |
|-------------------------------|------------------|-------------|------------------------|-------------|
|                               | A/Vietnam        | A/Indonesia | A/Vietnam              | A/Indonesia |
| Testitud tüvi                 |                  |             |                        |             |
| 12...24 kuu revaktsineerimine | 89,8%            | 86,9%       | 82,9%                  | 75,3%       |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

| Seroneutralisatsiooni määr*   | Immuunpuudulikkusega patsiendid |             | Krooniliste haigustega patsiendid |             |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
|                               | A/Vietnam                       | A/Indonesia | A/Vietnam                         | A/Indonesia |
| Testitud tüvi                 |                                 |             |                                   |             |
| 12...24 kuu revaktsineerimine | 71,6%                           | 65,7%       | 77,5%                             | 70,8%       |

MN-tiiter  $\geq 20$

18...59-aastastel täiskasvanutel hinnati ka revaktsinatsiooni 7,5  $\mu$ g mitteadjuvantse A/Indonesia/05/2005 vaktsiini tüvega, mida manustati 12 kuud pärast esmast vaktsineerimist A/Vietnam/1203/2004 vaktsiini tüve ühe annusega.

Seroneutralisatsiooni määrad (MN tiiter  $\geq 20$ ) 21 päeva pärast 12. kuul toimunud revaktsinatsiooni 7,5  $\mu$ g heteroloogse A/Indonesia/05/2005 vaktsiini tüvega, testituna nii homoloogse kui heteroloogse tüve vastu, olid järgmised:

| Seroneutralisatsiooni määr* |           |             |
|-----------------------------|-----------|-------------|
| Testitud tüvi               | A/Vietnam | A/Indonesia |
| 12 kuu revaktsineerimine    | 85,9%     | 92,9%       |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

Väikelapsed, lapsed ja noorukid

*Immuunvastus tüvele A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)*

Vaktsiinitüve A/Vietnam/1203/2004 immunogeensust uuriti 0- ja 21-päevase vaktsineerimisskeemi alusel kliinilise uuringu käigus, kus osalesid lapsed ja noorukid vanuses 9 kuni 17 aastat ( $N = 288$ ), lapsed vanuses 3 kuni 8 aastat ( $N = 146$ ) ning väikelapsed ja lapsed vanuses 6 kuni 35 kuud ( $N = 93$ ).

6-kuustel kuni 17-aastastel väikelastel, lastel ja noorukitel, kellel oli neutraliseerivate antikehade tiiter  $\geq 20$ , oli serokonversiooni määr ja serokonversioonifaktor (mõõdeti MN-i analüüsi abil) pärast esmast vaktsineerimist järgmine:

| Mikroneutralisatsiooni analüüs | 9...17 aastased |           | 3...8 aastased  |           | 6...35 kuused   |           |
|--------------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
|                                | 21 päeva pärast |           | 21 päeva pärast |           | 21 päeva pärast |           |
|                                | 1. annust       | 2. annust | 1. annust       | 2. annust | 1. annust       | 2. annust |
| Seroneutralisatsiooni määr*    | 52,6%           | 85,4%     | 17,1%           | 72,8%     | 3,0%            | 68,8%     |
| Serokonversiooni määr**        | 9,1%            | 31,8%     | 16,4%           | 72,2%     | 9,1%            | 65,6%     |
| Serokonversioonifaktor***      | 1,6             | 3,1       | 2,1             | 6,8       | 1,4             | 6,8       |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

\*\* MN-tiitri  $\geq 4$ -kordne tõus

\*\*\* keskmine geomeetriline suurenemine

*Heteroloogsed revaktsinatsioonid*

Heteroloogne revaktsinatsioon 7,5  $\mu$ g mittetüüpilise A/Indonesia/05/2005 vaktsiinitüvega manustati 12 kuud pärast 2-annuselise esmast vaktsineerimist A/Vietnam/1203/2004 vaktsiinitüvega lastele ja noorukitele vanuses 9 kuni 17 aastat ( $N = 196$ ), lastele vanuses 3 kuni 8 aastat ( $N = 79$ ) ja väikelastele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 35 kuud ( $N = 25$ ).

Seroneutralisatsiooni määrad (MN-tiiter  $\geq 20$ ) 21 päeva pärast revaktsinatsiooni 7,5  $\mu$ g A/Indonesia/05/2005 vaktsiinitüvega, testituna nii homoloogse kui ka heteroloogse tüve vastu, olid järgmised:

| Seroneutralisatsiooni määr* | 9...17 aastased |             | 3...8 aastased |             | 6...35 kuused |             |
|-----------------------------|-----------------|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------|
|                             | A/Vietnam       | A/Indonesia | A/Vietnam      | A/Indonesia | A/Vietnam     | A/Indonesia |
| 12 kuu revaktsineerimine    | 94,1%           | 93,1%       | 94,7%          | 97,2%       | 100,0%        | 100,0%      |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

Seave mittekliinilistest uuringutest

PERACEL'i efektiivset kaitset patogeense linnugripi viiruse tüve H5N1 letaalse annustega esile kutsumatud haigestumise ja suremuse vastu hinnati mittekliiniliselt tuhkrute mudelkatses.

Kuusteist tuhkrut jagati kahte kohortgruppi ja vaktsineeriti päevadel 0 ja 21 7,5  $\mu$ g A/Vietnam/1203/2004 vaktsiini või platseeboga. Kõik tuhkrud nakatati intranasaalselt 35. päeval suure annuse väga virulentse H5N1 viiruse tüvega A/Vietnam/1203/2004 ja loomi jälgiti 14 päeva. Tuhkrutel, keda vaktsineeriti 7,5  $\mu$ g A/Vietnam/1203/2004 vaktsiiniga, esines serokonversiooni suur määr. Vaktsiin A/Vietnam/1203/2004 tagas kaitse homoloogse nakatumise esilekutsumise vastu, mida näitas vaktsineeritud kohortgruppis võrreldes loomade kontrollgrupiga kõigi loomade ellujäämine, väiksem kaalukaotus, vähem väljendunud ja lühem temperatuuritõus, väiksem lümfotsüütide arvu vähenemine ja põletiku ning nekroosi vähenemine ajus ning *bulbus olfactorius*es. Kõik kontrollgruppi loomad haigestusid viiruse tõttu.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised uuringud näitasid rottidega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes väikeseid muutusi maksaensüümides ja kaltsiumi tasemetes. Praeguseini ei ole kliiniliselt märkimisväärsed muutusi maksaensüümides ja kaltsiumi tasemetes inimestel läbi viidud kliinilistes uuringutes leitud.

Loomade reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringud ei näita kahjulikke toimeid naise fertiilsusel, embrüo/loote arengule, sünniaegset ega sünnijärgset toksilisust.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Trometamool  
Naatriumkloriid  
Süstevesi  
Polüsorbaat 80

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast esmast avamist tuleb vaktsiin kohe ära kasutada. Vaktsiini kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul toatemperatuuril.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte hoida sügavkülmas.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 mitteaannuselise viaaliga (I tüüpi klaas) pakend, millest iga viaal sisaldab 5 ml suspensiooni (10 x 0,5 ml annused) ja mis on kaetud korkiga (bromobutüülkummi).

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb vaktsiin soojendada toatemperatuurile. Enne kasutamist loksutada. Kontrollige suspensiooni enne manustamist visuaalselt. Silmaga nähtavate osakeste esinemise ja/või ebatavalise välimuse puhul tuleb vaktsiin hävitada.

Vaktsiin sisaldab 10 0,5 ml annust.  
Iga 0,5 ml annus tõmmatakse süstimiseks süstlasse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Ology Bioservices Ireland LTD  
Wilton Park House  
Wilton Place  
Dublin 2  
D02P447  
Ireland

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/752/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17/02/2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04/01/2017

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VEPACEL'i süstesuspensioon eeltäidetud süstlas  
Prepandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (kogu virioon, inaktiveeritud, valmistatud rakukultuuril)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

gripiviirus (kogu virioon, inaktiveeritud), sisaldab tüve antigeeni\*:  
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammi\*\*

\* valmistatud Vero rakukultuuril

\*\* hemaglutiniin

Vaktsiin on saadaval üheannuselises eeltäidetud süstlas.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni.  
Selge kuni kergelt hägune.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Aktiivne immuniseerimine A-gripi viiruse alatüübi H5N1 vastu.

See näidustus põhineb immunogeensuse andmetel, mis on kogutud üle 6-kuustelt uuringualustelt pärast H5N1 alatüübi tuvesid sisaldava kahe vaktsiiniannuse manustamist (vt lõik 5.1).

Vaktsiini manustamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Täiskasvanud ja lapsed alates 6 kuu vanusest

Üks 0,5 ml annus valitud päeval.

Teine 0,5 ml annus tuleb manustada vähemalt 3 nädala pärast.

Teised laste vanuserühmad

VEPACEL'i ohutuse ja efektiivsuse andmed alla 6 kuu vanustel lastel puuduvad.

#### Manustamisviis

Immuniseeritakse lihasesisese süstiga deltalihasesse või reie anterolateraalssesse külge, olenevalt lihaskoest.

Manustamise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

Anafülaktiliste reaktsioonide anamnees toimeaine või lõigus 6.1 toodud mis tahes abiainete või jääkainete (formaldehüüd, bensonaas, sahharoos, trüpsiin, Vero peremeesrakukultuuri proteiin) suhtes. Kui vaksineerimist peetakse vajalikuks, peavad elustamisvahendid olema koheseks kasutamiseks käepärast (vt lõik 4.4).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

See vaktsiin võib sisaldada tootmisprotsessis kasutatavate formaldehüüdi, bensonaasi, sahharoosi, trüpsiini ja Vero peremeesrakukultuuri proteiini jälgi. Seetõttu võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinidega, peab sobiva medikamentoosse ravi ja jälgimise võimalus alati käepärast olema juhaks, kui vaktsiini manustamise järel tekivad haruldased anafülaktilised reaktsioonid.

Sarnase kogu viriooni sisaldava, Vero rakukultuuril kasvatatud H1N1 gripi vaktsiini manustamisel pandeemia ajal on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, kaasa arvatud anafülaktilia. Sellised reaktsioonid on tekkinud nii mitme allergiaga kui ilma teadaolevate allergiatega patsientidel.

Immuniseerimine ägeda palavikuhaiguse või ägeda infektsiooniga patsientidel puhul tuleb edasi lükata.

VEPACEL'i ei tohi manustada veresoonde.

VEPACEL'i subkutaanse kasutamise kohta andmeid pole. Seetõttu peab meedik hindama vaktsiini kasu-riski suhet vaktsiini manustamisel inimesele, kellel on trombotsütopeenია või muu veritsushäire, mis on vastunäidustuseks lihasesisesele süstile; vaktsiini ei tohi manustada, kui võimalik kasu ei ületa verejooksuga seotud riske.

Endogeense või iatogeense immunosupressiooni patsientidel võib antikehade teke olla ebapiisav.

Kaitsvat immuunvastust ei pruugi kõikidel vaksineeritavatel tekkida (vt lõik 5.1).

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad andmed VEPACEL'i koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega. Kui koosmanustamine teiste vaktsiinidega on näidustatud, tuleb immuniseerida erinevatesse jäsemetesse. Tuleb märkida, et kõrvaltoimed on sellisel juhul intensiivsemad.

Immunoglobuliini ei tohi manustada VEPACEL'iga koos, välja arvatud meditsiinilise erakorralise olukorra puhul kohese kaitse tagamiseks. Vajadusel võib VEPACEL'i manustada samal ajal kui normaal- või spetsiifilist immunoglobuliini, kuid erinevasse jäsemesse.

Immuunvastus võib olla nõrgem, kui patsient saab immunosupressiivset ravi.

Immuunvastase vaksineerimise järgselt võivad ELISA-meetodil tehtud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1), C-hepatiidi viiruse ja eriti HTLV-1 antikehasid tuvastavate seroloogiliste testide vastused olla valepositiivsed. Sellistel juhtudel on Western blot'i meetod negatiivne. Need mööduvad valepositiivsed tulemused võivad tuleneda IgM-i tootmisest vastusena vaktsiinile.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

VEPACEL'i ohutust raseduse ja imetamise ajal ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Loomkatsed H5N1 tüve vaktsiinidega (A/Vietnam/1203/2004 ja A/Indonesia/05/2005) ei näita otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid fertiilsusele, rasedusele, embrüo/loote arengule, sünniaegsele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Enne VEPACEL'i väljakirjutamist peavad tervishoiutöötajad hoolikalt kaaluma iga üksiku patsiendi puhul võimalikke riske ja saadavat kasu.

VEPACEL'i kasutamist raseduse ja imetamise ajal võib pandeemiaeelse olukorra puhul kaaluda, võttes arvesse kohalikke kehtivaid juhendeid.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VEPACEL mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### a) Ohutusprofiili kokkuvõte

- Täiskasvanud, eakad ja riskirühmad

Käesoleva H5N1 vaktsiiniga (lisateavet H5N1 vaktsiinide kohta vt lõik 5.1) viidi läbi kliinilised uuringud umbes 3700-l patsiendil (vanuses 18 kuni 59 aastat ning 60 ja enam aastat) ning umbes 300 patsiendiga igas riskirühmas, kuhu kuulusid immuunpuudulikkusega ning krooniliste haigustega patsiendid. Täheldatud kõrvaltoimed on toodud allolevas tabelis.

Immuunpuudulikkusega ning krooniliste haigustega patsientide ohutusprofiil oli sarnane tervete täiskasvanud ja eakate patsientide omaga.

- Väikelapsed, lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses 3 kuni 17 aastat

Kliinilises uuringus manustati H5N1 vaktsiini 300 noorukile vanuses 9 kuni 17 ja 153 lapsele vanuses 3 kuni 8 aastat. Sümptomite esinemine ja olemus olid pärast esimest ning teist vaksineerimist sarnased tervetel täiskasvanutel ja eakatel patsientidel ilmnenuatega.

Väikelapsed ja lapsed vanuses 6 kuni 35 kuud

Kliinilises uuringus manustati H5N1 vaktsiini 36 väikelapsele ja lapsele vanuses 6 kuni 35 kuud.

H5N1 vaktsiini kliinilises uuringus osalenud lastel täheldatud kõrvaltoimed on toodud allpool.

b) Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt järgmistele esinemissagedustele.

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

| Kõrvaltoimed (täiskasvanud ja eakad)             |                                                                                                                                                        |                                                                  |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Organsüsteemi klass (SOC)                        | MedDRA tunnus                                                                                                                                          | Sagedus                                                          |
| INFEKTSIOONID JA INFESTATSIOONID                 | Nasofarüingit                                                                                                                                          | Sage                                                             |
| VERE- JA LÜMFISÜSTEEMI HÄIRED                    | Lümfadenopaatia                                                                                                                                        | Aeg-ajalt                                                        |
| PSÜHHIAATRILISED HÄIRED                          | Unetus                                                                                                                                                 | Aeg-ajalt                                                        |
| NÄRVISÜSTEEMI HÄIRED                             | Peavalu<br>Pearinglus<br>Unisus<br>Tundlikkuse häired (paresteesia, düsesteesia, suu düsesteesia, hüpoesteesia, düsgeusia ja põletustunne)<br>Sünkkoop | Väga sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Sage<br><br>Aeg-ajalt     |
| SILMA KAHJUSTUSED                                | Konjunktiviit<br>Silma ärritus                                                                                                                         | Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt                                           |
| KÕRVA JA LABÜRINDI KAHJUSTUSED                   | Vertiigo<br>Kõrvavalu<br>Kuulmise äkiline kadu                                                                                                         | Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt                                   |
| VASKULAARSED HÄIRED                              | Hüpotensioon                                                                                                                                           | Aeg-ajalt                                                        |
| RESPIRATOORSED, RINDKERE JA MEDIASTIINUMI HÄIRED | Orofarüingepainetavalu<br>Köha<br>Düspnoe<br>Ninakinnistus<br>Riitornita<br>Kurgu kuivus                                                               | Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt |
| SEEDETRAKTI HÄIRED                               | Diarroa<br>Oksendamine<br>Iiveldus<br>Kõhuvalu<br>Düspepsia                                                                                            | Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt         |
| NAHA JA NAHAALUSKOE KAHJUSTUSED                  | Hüperhidroos<br>Sügelus<br>Lööve<br>Urtikaaria                                                                                                         | Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt                           |
| LIHAS-SKELETI JA SIHTEKOE KAHJUSTUSED            | Artralgia<br>Müalgia                                                                                                                                   | Sage<br>Sage                                                     |

| Kõrvaltoimed (täiskasvanud ja eakad)                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organsüsteemi klass (SOC)                           | MedDRA tunnus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sagedus                                                                                                                                             |
| ÜLDISED HÄIRED<br>JA MANUSTAMISKOHA<br>REAKTSIOONID | Väsimus<br>Püreeksia<br>Külmavärinad<br>Jõuetus<br>Gripilaadne haigus<br>Ebamugavustunne rindkeres<br>Süstekoha reaktsioonid <ul style="list-style-type: none"> <li>Süstekoha valu</li> <li>Süstekoha induratsioon</li> <li>Süstekoha erüteem</li> <li>Süstekoha turse</li> <li>Süstekoha hemorraagia</li> <li>Süstekoha ärritus</li> <li>Süstekoha sügelus</li> <li>Liikuvuse halvenemine süstekohal</li> </ul> | Väga sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br><br>Väga sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt<br>Aeg-ajalt |

| Kõrvaltoimed (väikelapsed, lapsed ja noorukid)   |                                                            |                                  |                                |                                               |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|
| Organsüsteemi klass (SOC)                        | Eelistatud MedDRA termin                                   | Sagedus                          |                                |                                               |
|                                                  |                                                            | 6...35 kuud                      | 3...8 aastat                   | 9...17 aastat                                 |
| INFEKTSIOONID JA INFESTATSIOONID                 | Nasofarüingiit                                             | Sage                             | Sage                           | Sage                                          |
| AINEVAHETUSE JA SÖÖMISHÄIRED                     | Vähenenud söögiisu                                         | Sage                             | Aeg-ajalt                      | Aeg-ajalt                                     |
| PSÜHHIAATRILISED HÄIRED                          | Unetus<br>Unehäired                                        | -<br>Sage                        | -<br>-                         | Aeg-ajalt<br>-                                |
| NÄRVISÜSTEEMI HÄIRED                             | Pearinglus<br>Peavalu<br>Nutmine<br>Unisus<br>Hüpoesteesia | -<br>-<br>Sage<br>Väga sage<br>- | -<br>Sage<br>-<br>-<br>-       | Aeg-ajalt<br>Väga sage<br>-<br>-<br>Aeg-ajalt |
| SILMA KAHJUSTUSED                                | Silma ärritus                                              | -                                | Aeg-ajalt                      | -                                             |
| KÕRVA JA LABÜRINDI KAHJUSTUSED                   | Vertiigo                                                   | -                                | -                              | Aeg-ajalt                                     |
| RESPIRATOORSED, RINDKERE JA MEDIASTIINUMI HÄIRED | Kõha<br>Orofarüngeaalne valu<br>Rinorröa                   | -<br>-<br>-                      | Aeg-ajalt<br>Sage<br>Aeg-ajalt | Aeg-ajalt<br>Sage<br>Aeg-ajalt                |
| SEEDETRAKTI HÄIRED                               | Kõhuvalu<br>Iiveldus<br>Oksendamine<br>Diarröa             | -<br>Sage<br>Sage<br>Sage        | -<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt | Sage<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt             |
| NAHA JA NAHATÄRVA KAHJUSTUSED                    | Hüperhidroos<br>Sügelus                                    | Sage<br>-                        | Aeg-ajalt<br>-                 | Sage<br>Aeg-ajalt                             |
| LIHAS-SKELETI JA SIDEKOE KAHJUSTUSED             | Artralgia<br>Müalgia<br>Valu jäsemetes                     | -<br>-<br>-                      | Sage<br>Sage<br>-              | Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt                     |

| Kõrvaltoimed (väikelapsed, lapsed ja noorukid) |                          |             |              |               |
|------------------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------|---------------|
| Organsüsteemi klass (SOC)                      | Eelistatud MedDRA termin | Sagedus     |              |               |
|                                                |                          | 6...35 kuud | 3...8 aastat | 9...17 aastat |
| ÜLDISED HÄIRED JA MANUSTAMISKOHA REAKTSIOONID  | Süstekoha valu           | Väga sage   | Väga sage    | Väga sage     |
|                                                | Süstekoha induratsioon   | Sage        | Sage         | Sage          |
|                                                | Süstekoha erüteem        | Sage        | Sage         | Sage          |
|                                                | Süstekoha turse          | Sage        | Sage         | Sage          |
|                                                | Süstekoha hemorraagia    | Sage        | Sage         | Aeg-ajalt     |
|                                                | Süstekoha sügelus        | -           | Aeg-ajalt    | Aeg-ajalt     |
|                                                | Õlavarre valu            | -           | Aeg-ajalt    | Aeg-ajalt     |
|                                                | Väsimus                  | -           | Sage         | Sage          |
|                                                | Püreeksia                | Väga sage   | Sage         | Aeg-ajalt     |
|                                                | Külmavärinad             | -           | -            | Sage          |
|                                                | Ärrituvus                | Väga sage   | -            | -             |
|                                                | Haiglane olek            | -           | Sage         | Sage          |
|                                                | Külmatunne               | -           | Aeg-ajalt    | Aeg-ajalt     |

- Turuletulekujärgne kogemus

VEPACEL'i kohta pole turuletulekujärgse kogemuse andmed veel saadaval.

#### Celvapan (H1N1)v

Kogu viriooni sisaldava, Vero rakukultuuril kasvatatud H1N1 vaktsiini turuletulekujärgse jälgimise käigus täheldati alltoodud kõrvaltoimeid (nende kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada ning seda ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired: anafülatiline reaktsioon, rütmihäired.

Närvisüsteemi häired: palavikulised konvulsioonid.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: angioödeem.

Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused: valu jäsemetes.

#### Trivalentssed sesoonsed gripivaktsiinid

Munast saadud interpandeemiliste trivalentsete vaktsiinide turuletulekujärgse jälgimise käigus on täheldatud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid.

Aeg-ajalt: üldised nahareaktsioonid

Harv: neuralgia, mööduv trombotsütopeenia. Teatatud on allergilistest reaktsioonidest, harvadel juhtudel ka šokivahvatel.

Väga harv: vasluhm koos mööduva neerukahjustusega. Neuroloogilised häired, nagu entsefalomüeliit, neuriit ja Guillain-Barré sündroom.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist.

See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhte. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

VEPACEL'i üleannustamisest ei ole teatatud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiinid, ATC kood: J07BB01

Käesolev lõik kirjeldab kliinilisi kogemusi H5N1 vaktsiiniga.

Pandeemilised ja prepandeemilised vaktsiinid sisaldavad gripiantigeene, mis erinevad hetkel ringlevate gripiviiruste omadest. Neid antigeene võib pidada "uuteks" antigeenideks ning need simuleerivad olukorda, kus vaktsineeritav sihtpopulatsioon on viirusest immunoloogiliselt mõjutamata. H5N1 vaktsiinidega saadud andmete põhjal võib kasutada vaktsineerimisstrateegiat, mida tõenäoliselt kasutatakse pandeemiate korral. H5N1 vaktsiinide põhjal saadud kliinilise immunogeensuse, ohutuse ja reaktogeensuse andmed näitavad, et vaktsiin sobib kasutamiseks pandeemia ajal ja pandeemiaeelselt.

#### Täiskasvanud, eakad ja riskirühmad

##### Immuunvastus tüvele A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

Vaktsiinitüve A/Vietnam/1203/2004 immunogeensust uuriti kolme kliinilise uuringu käigus, kus osalesid täiskasvanud vanuses 18...59 (N=961), ja kahe kliinilise uuringu käigus, kus osalesid eakad, kes olid üle 60 aasta vanad (N=391), 0- ja 21-päevase vaktsineerimiskeemi alusel. Lisaks hinnati immunogeensust III faasi uuringus immuunpuudulikkusega patsientide (N=122) ning krooniliste haigustega patsientide (N=123) määratletud riskirühmades 0- ja 21-päevase vaktsineerimiskeemi alusel.

##### Immunogeensus 18...59-aastastel täiskasvanutel (N=961) ja 60-aastastel ning vanematel isikutel (N=391)

Pärast primaarset vaktsineerimist oli 18...59-aastastel täiskasvanutel ja üle 60-aastastel eakatel, kelle neutraliseerivate antikehade tiiter oli  $> 20$ , serokonversiooni määr ja serokonversioonifaktor (mõõdeti mikroneutralisatsioonianalüüsiga (MN)) järgmine:

|                             | 18...59 aastased |           | 60 aastased ja vanemad |           |
|-----------------------------|------------------|-----------|------------------------|-----------|
|                             | 1. annust        | 2. annust | 1. annust              | 2. annust |
| Seroneutralisatsiooni määr* | 44,4%            | 69,7%     | 51,9%                  | 69,2%     |
| Serokonversiooni määr**     | 32,7%            | 56,0%     | 13,3%                  | 23,9%     |
| Serokonversioonifaktor***   | 3,0              | 4,5       | 2,0                    | 2,6       |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

\*\* MN-tiitri  $\geq 4$  kordne tõus

\*\*\* keskmine geomeetriline suurenemine

##### Immunogeensus immuunpuudulikkusega patsientidel (N=122) ja krooniliste haigustega patsientidel (N=123)

Pärast vaktsineerimist oli immuunpuudulikkusega patsientidel ja krooniliste haigustega patsientidel, kelle neutraliseerivate antikehade tiiter oli  $\geq 20$ , serokonversiooni määr ja serokonversioonifaktor (mõõdeti mikroneutralisatsioonianalüüsiga (MN)) järgmine:

|                             | Immuunpuudulikkusega patsiendid |           | Krooniliste haigustega patsiendid |           |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|
|                             | 1. annust                       | 2. annust | 1. annust                         | 2. annust |
| Seroneutralisatsiooni määr* | 24,8%                           | 41,5%     | 44,3%                             | 64,2%     |
| Serokonversiooni määr**     | 9,1%                            | 32,2%     | 17,2%                             | 35,0%     |
| Serokonversioonifaktor***   | 1,6                             | 2,5       | 2,3                               | 3,0       |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

\*\* MN-tiitri  $\geq 4$  kordne tõus

\*\*\* keskmine geomeetriline suurenemine

### Rist-reaktiivne immuunvastus H5N1 tüvede suhtes

Kliinilises uuringus 18...59-aastaste täiskasvanud (N=265) ja 60-aastaste ning vanemate patsientidega (N=270) pärast vaktsineerimist A/Vietnam/1203/2004 vaktsiini tüvega oli isikute määr, kellel MN-analüüsiga mõõdetud rist-neutraliseerivate antikehade tiiter  $\geq 20$ , järgmine:

|                             | 18...59 aastased             | 60 aastased ja vanemad       |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                             | A/Indonesia/05/2005          |                              |
|                             | 21 päeva pärast teist annust | 21 päeva pärast teist annust |
| Seroneutralisatsiooni määr* | 35,1%                        | 54,8%                        |
| * MN-tiiter $\geq 20$       |                              |                              |

### Heteroloogsed revaktsinatsioonid

Heteroloogne revaktsinatsioon 7,5 µg mitteadjuvantse A/Indonesia/05/2005 vaktsiini tüvega teostati 12...24 kuu jooksul pärast esmast vaktsineerimist A/Vietnam/1203/2004 vaktsiini tüvega kahe annusega kolme kliinilise uuringu käigus, kus osalesid 18...59-aastased täiskasvanud ja üle 60-aastased eakad patsiendid. 12...24 kuu heteroloogne revaktsinatsioon teostati ka III faasi uuringus immuunpuudulikkusega patsientidel ja krooniliste haigustega patsientidel.

Seroneutralisatsiooni määrad (MN tiiter  $\geq 20$ ) 21 päeva pärast 12...24 kuud toimunud revaktsinatsiooni 7,5 µg heteroloogse A/Indonesia/05/2005 vaktsiini tüvega, testituna nii homologse kui heteroloogse tüve vastu, olid järgmised:

| Seroneutralisatsiooni määr*   | 18...59 aastased |              | 60 aastased ja vanemad |              |
|-------------------------------|------------------|--------------|------------------------|--------------|
| Testitud tüvi                 | A/ Vietnam       | A/ Indonesia | A/ Vietnam             | A/ Indonesia |
| 12...24 kuu revaktsineerimine | 89,8%            | 86,9%        | 82,9%                  | 75,3%        |
| * MN-tiiter $\geq 20$         |                  |              |                        |              |

| Seroneutralisatsiooni määr*   | Immuunpuudulikkusega patsiendid |             | Krooniliste haigustega patsiendid |             |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| Testitud tüvi                 | A/Vietnam                       | A/Indonesia | A/Vietnam                         | A/Indonesia |
| 12...24 kuu revaktsineerimine | 71,6%                           | 65,7%       | 77,5%                             | 70,8%       |
| * MN-tiiter $\geq 20$         |                                 |             |                                   |             |

18...59-aastastel täiskasvanutel hinnati ka revaktsinatsiooni 7,5 µg mitteadjuvantse A/Indonesia/05/2005 vaktsiini tüvega, mida manustati 12 kuud pärast esmast vaktsineerimist A/Vietnam/1203/2004 vaktsiini tüve ühe annusega.

Seroneutralisatsiooni määrad (MN tiiter  $\geq 20$ ) 21 päeva pärast 12. kuul toimunud revaktsinatsiooni 7,5 µg heteroloogse A/Indonesia/05/2005 vaktsiini tüvega, testituna nii homologse kui heteroloogse tüve vastu, olid järgmised:

| Seroneutralisatsiooni määr* | A/Vietnam |  | A/Indonesia |
|-----------------------------|-----------|--|-------------|
| Testitud tüvi               |           |  |             |
| 12 kuu revaktsineerimine    | 85,9%     |  | 92,9%       |
| * MN-tiiter $\geq 20$       |           |  |             |

Väikelapsed, lapsed ja noorukid

Immuunvastus tüvele A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

Vaktsiinitüve A/Vietnam/1203/2004 immunogeensust uuriti 0- ja 21-päevase vaktsineerimisskeemi alusel kliinilise uuringu käigus, kus osalesid lapsed ja noorukid vanuses 9 kuni 17 aastat (N = 288), lapsed vanuses 3 kuni 8 aastat (N = 146) ning väikelapsed ja lapsed vanuses 6 kuni 35 kuud (N = 33).

6-kuustel kuni 17-aastastel väikelastel, lastel ja noorukitel, kellel oli neutraliseerivate antikehade tiiter  $\geq 20$ , oli serokonversiooni määr ja serokonversioonifaktor (mõõdeti MN-i analüüsi abil) pärast esmast vaktsineerimist järgmine:

| Mikroneutralisatsiooni analüüs | 9...17 aastased<br>21 päeva pärast |           | 3...8 aastased<br>21 päeva pärast |           | 6...35 kuused<br>21 päeva pärast |           |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
|                                | 1. annust                          | 2. annust | 1. annust                         | 2. annust | 1. annust                        | 2. annust |
| Seroneutralisatsiooni määr*    | 52,6%                              | 85,4%     | 17,1%                             | 72,9%     | 3,0%                             | 68,8%     |
| Serokonversiooni määr**        | 9,1%                               | 31,8%     | 16,4%                             | 72,2%     | 9,1%                             | 65,6%     |
| Serokonversioonifaktor***      | 1,6                                | 3,1       | 2,1                               | 6,3       | 1,4                              | 6,8       |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

\*\* MN-tiitri  $\geq 4$ -kordne tõus

\*\*\* keskmine geomeetriline suurenemine

### Heteroloogsed revaktsinatsioonid

Heteroloogne revaktsinatsioon 7,5  $\mu$ g mitteadjuvantse A/Indonesia/05/2005 vaktsiinitüvega manustati 12 kuud pärast 2-annuselise esmast vaktsineerimist A/Vietnam/1203/2004 vaktsiinitüvega lastele ja noorukitele vanuses 9 kuni 17 aastat (N = 196), lastele vanuses 3 kuni 8 aastat (N = 79) ja väikelastele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 35 kuud (N = 25).

Seroneutralisatsiooni määrad (MN-tiiter  $\geq 20$ ) 21. päeval pärast revaktsinatsiooni 7,5  $\mu$ g A/Indonesia/05/2005 tüve vaktsiiniga, testituna nii homoloogse kui ka heteroloogse tüve vastu, olid järgmised.

| Seroneutralisatsiooni määr* | 9...17 aastased |             | 3...8 aastased |             | 6...35 kuused |             |
|-----------------------------|-----------------|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------|
|                             | A/Vietnam       | A/Indonesia | A/Vietnam      | A/Indonesia | A/Vietnam     | A/Indonesia |
| Testitud tüvi               |                 |             |                |             |               |             |
| 12 kuu revaktsineerimine    | 94,1%           | 93,1%       | 97,2%          | 97,2%       | 100,0%        | 100,0%      |

\* MN-tiiter  $\geq 20$

### Teave mittekliinilistest uuringutest

VEPACEL'i efektiivset kaitset patogeense linnugripi viiruse tüve H5N1 letaalse annustega esile kutsutud haigestumise ja suremuse vastu hinnati mittekliiniliselt tuhkrute mudelkatses.

Kuusteist tuhkrut jagati kahte kohortgruppi ja vaktsineeriti päevadel 0 ja 21 7,5  $\mu$ g A/Vietnam/1203/2004 vaktsiini või platseeboga. Kõik tuhkrud nakatati intranasaalselt 35. päeval suure annuse väga virulentse H5N1 viiruse tüvega A/Vietnam/1203/2004 ja loomi jälgiti 14 päeva. Tuhkrutel, keda vaktsineeriti 7,5  $\mu$ g A/Vietnam/1203/2004 vaktsiiniga, esines serokonversiooni suur määr. Vaktsiin A/Vietnam/1203/2004 tagas kaitse homoloogse nakatumise esilekutsumise vastu, mida näitas vaktsineeritud kohortgrupis võrreldes loomade kontrollgrupiga kõigi loomade ellujäämine, väiksem kaalukaotus, vähem väljendunud ja lühem temperatuuritõus, väiksem lümfotsüütide arvu vähenemine ja põletiku ning nekroosi vähenemine ajus ning *bulbous oedema*. Kõik kontrollgrupi loomad haigestusid viiruse tõttu.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Ettevalmistuse kohta puudub andmeid.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised uuringud näitasid rottidega läbi viidud korduv toksilisuse uuringutes väikeseid muutusi maksaensüümides ja kaltsiumi tasemetes. Praeguseks ei ole kliiniliselt märkimisväärsed muutusi maksaensüümides ja kaltsiumi tasemetes inimestel läbi viidud kliinilistes uuringutes leitud.

Loomade reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringud ei näita kahjulikke toimeid naise fertiilsusele, embrüo/loote arengule, sünniaegset ega sünnijärgset toksilisust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Trometamool  
Naatriumkloriid  
Süstevesi  
Polüsorbaat 80

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte hoida sügavkülmas.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

1 pakk, kus on 1 eeltäidetud süstal (1 tüübi klaas), millel on lauksivaba süstlakolbitroop (halogeenbutüülkumm); pakk ei sisalda nõelu.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne kasutamist tuleb vaktsiin soojendada toatemperatuurile. Enne kasutamist loksutada. Kontrollige suspensiooni enne manustamist visuaalselt. Silmaga nähtavate osakeste esinemise ja/või ebatavalise välimuse puhul tuleb vaktsiin hävitada.

Pärast süstlakorgi eemaldamist kinnitage kohe nõel ja eemaldage enne manustamist nõelakate.

Pärast seda, kui nõel on süstlale kinnitatud, tuleb vaktsiin kohe ära kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Ology Bioservices Ireland LTD  
Wilton Park House  
Wilton Place  
Dublin 2  
D02P447  
Ireland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/12/752/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 17/02/2012

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: 04/01/2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel:

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Bioloogilis(t)e toimeaine(t)e tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Baxter BioScience s.r.o.  
Jevany Bohumil 138  
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy  
Tšehhi Vabariik

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

• **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 14 toetub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

**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.

Perioodiline ohutusaruanne tuleb esitada, kui VEPACEL'i kasutatakse gripipandeemia ajal: Pandeemia ajal ei ole regulatsiooni (EC) nr. 726/2004 artiklist 24 lähtuv perioodiliste ohutusaruannete esitamise sagedus piisav pandeemia vaktsiini ohutuse jälgimiseks, mida manustatakse väga suures koguses lühikese ajaperioodi jooksul. Selline olukord nõuab ohutusalase teabe kiiret edastamist, millel võib olla suurim tähendus riski-kasu tasakaalu hindamisele pandeemia ajal. Kogunenud ohutusalase teabe kohene analüüs ilmnemise ulatuse valguses on kriitilise tähtsusega regulatiivsete otsuste langetamisel ja vaktsineerimist vajava elanikkonna kaitsel. Lisaks võib juhtuda, et ressursid mis on vajalikud perioodiliste ohutusaruannete süvaanalüüsiks pandeemia vältel formaadis, mis on defineeritud Euroopa Liidu Ravimiseaduse köites 9a, ei ole piisavad uute ohutusprobleemide kiireks tuvastamiseks.

Sellest tulenevalt, kohe kui pandeemia on välja kuulutatud ja pre-pandeemia vaktsiini kasutatakse, esitab müügiloo hoidja sagedasemaid lihtsustatuid perioodilisi ohutusaruandeid sageduse ja formaadiga, mis on määratletud dokumendis „CHMP soovitusel peamise riskijuhtimise plaani kohta gripivaktsiinidele, mis on valmistatud viirustest, millel on potentsiaali põhjustada pandeemiat ja mõeldud kasutamiseks väljaspool põhitoimiku konteksti“ (EMA/49993/2008) ja ükskõik millises selle järgnevas ajakohastatud versioonis.

#### **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

### III LISA

#### PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTES

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND – 10 ANNUSEGA VIAAL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VEPACEL'i süstesuspensioon mitmeannuselises mahutis  
Prepandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (kogu virioon, inaktiveeritud, valmistatud rakukultuuril)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

Gripiviirus (kogu virioon, inaktiveeritud), sisaldab tüve antigeeni:  
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammi

#### 3. ABIAINED

Trometamool  
Naatriumkloriid  
Süstevesi  
Polüsorbaat 80

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon  
20 mitmeannuselist viaali  
(10 0,5 ml annust viaali kohta)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne.  
Enne kasutamist tuleb vaktsiin soojendada toatemperatuurile.  
Enne kasutamist loksutada.  
Pärast esmast ravimist tuleb vaktsiin ära kasutada kohe (maksimaalselt 3 tunni jooksul).

#### 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 hoida sügavkülmas.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ology Bioservices Ireland LTD  
Wilton Park House  
Wilton Place  
Dublin 2  
D02P447  
Ireland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/752/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Kõhjus Braille mitte lisamiseks

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND – SÜSTEL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VEPACEL'i süstesuspensioon süstelis  
Prepandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (kogu virioon, inaktiveeritud, valmistatud rakukultuuril)

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

Gripiviirus (kogu virioon, inaktiveeritud), sisaldab tüve antigeeni:  
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammi

#### 3. ABIAINED

Trometamool  
Naatriumkloriid  
Süstevesi  
Polüsorbaat 80

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon  
1 süstel(0.5 ml)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist loege pakendi infolehte.  
Intramuskulaarne.  
Enne kasutamist tuleb vaktsiin soojendada toatemperatuurile.  
Enne kasutamist loksutada.

#### 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 hoida sügavkülmas.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ology Bioservices Ireland LTD  
Wilton Park House  
Wilton Place  
Dublin 2  
D02P447  
Ireland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/752/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Põhendus Braille mitte lisamiseks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  
**ETIKETT 10 ANNUSEGA VIAALI JAOKS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

VEPACEL'i süstesuspensioon  
Prepandeemilise gripi vaktsiin (H5N1)  
I.M.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist loksutada

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Pärast esmast avamist kasutage kohe (kuni 3 tunni jooksul)

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI UNITEETE JÄRGI**

Mitmeannuseline viaal (10 0,5 ml annust)

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  
**ETIKETT – ÜHE ANNUSEGA SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

VEPACEL'i süstesuspensioon  
Prepandeemilise gripi vaktsiin (H5N1)  
I.M.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist loksutada

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

Süstel (0,5 ml)

**6. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄLISPAKENDIL –  
MITMEANNUSELINE MAHUTI JA SÜSTEL**

**ÄRATÕMMATAVAD ETIKETID (1 ÄRATÕMMATAV ETIKETT ANNUSE KOHTA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

VEPACEL

**2. TOIMEAINE**

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ology Bioservices Ireland Ltd logo

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale  
VEPACEL'i süstesuspensioon**

Prepandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (kogu virioon, inaktiveeritud, valmistatud rakukultuuril)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne vaktsineerimist 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 või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on VEPACEL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VEPACEL'iga vaktsineerimist
3. Kuidas VEPACEL'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VEPACEL'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Vepacel ja milleks seda kasutatakse**

VEPACEL on vaktsiin, mida kasutatakse vaktsineerimiseks isikutel, kes on 6-kuused ja vanemad. See on ette nähtud manustamiseks enne järgmist gripipandeemiat H5N1 tüüpi viiruse tekitatud gripiinfektsiooni ennetamiseks.

Pandeemiline gripp tekib iga paarikümne aasta järel ning see levib kiiresti üle kogu maailma. Pandeemilise gripi sümptomid sarnanevad tavalise gripi sümptomitega, kuid on tavaliselt palju raskemad.

Vaktsineerimisel tekitab inimese immuunsüsteem (keha loomulik kaitsesüsteem) haiguse vastu omaenda kaitse (antikehad). Ükski vaktsiini koostisosadest ei saa tekitada gripiinfektsiooni.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi VEPACEL kõiki vaktsineeritud täielikult kaitsta.

**2. Mida on vaja teada enne Vepacel'iga vaktsineerimist**

**Ärge kasutage VEPACEL'i**

- Kui teil on varem olnud tõsine allergiline reaktsioon VEPACEL'i mistahes koostisosa vastu (loodud infolehe lõpus, lõik 6) või mikrokogustes sisalduda võivate ainete vastu: formaldehüüd, bensonaas, sahharoos, trüpsiin, Vero peremeesrakukultuuri proteiin.
- Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võib olla sügelev nahalööve, õhupuudus ja näo või keele turse. Siiski võib vaktsineerimine pandeemia ajal olla teile soovitatav juhul, kui allergilise reaktsiooni tekkimise puhul on viivitamatult kättesaadav sobiv meditsiiniline abi.

Kui te pole selles kindel, pidage enne vaktsineerimist nõu arsti või õega.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne VEPACEL'iga vaktsineerimist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on raske nakkus, millega kaasneb kõrge palavik (üle 38 °C). Kui see on nii, lükatakse vaktsineerimine edasi, kuni te tunnete end paremini. Kerged infektsioonid, nt külmetushaigus pole probleemiks, kuid arst peab teile selgitama, kas teid saab VEPACEL'iga vaktsineerida või mitte;
- kui teil on varem olnud mistahes allergiline reaktsioon vaktsiini mistahes koostisosa (vt infolehe lõpus lõik 6) või jääkaine (formaldehüüd, bensonaas, sahharoos, trüpsiin, Vero peremeesrakukultuuri proteiin) vastu. Sarnase H1N1 gripivaktsiini manustamisel pandeemia ajal on teatatud allergilistest reaktsioonidest, kaasa arvatud äkilised ja eluohtlikud allergilised reaktsioonid (anafülaksia). Sellised reaktsioonid on esinenud nii mitmete allergiatega kui ilma teadaolevate allergiateta patsientidel;
- kui teil on nõrk immuunsüsteem (nt immunosupressiivse ravi tõttu – glükokortikosteroidid või kemoterapia vähi puhul);
- teil on veritsushäire või tekivad kergesti hematoomid.

Kui esimese paari nädala jooksul pärast VEPACEL'iga vaktsineerimist on vajalik vereanalüüsi teostamine teatud viirusinfektsioonide esinemise tuvastamiseks, ei pruugi nende analüüside tulemused olla õiged. Kui mõni arst laseb teilt võtta selliseid vereanalüüse, öelge arstile, et teid on hiljuti vaktsineeritud VEPACEL'iga.

Seda vaktsiini ei tohi kunagi manustada veresoonde.

Mistahes ülalnimetatud juhu esinemisel ÕELGE SEDA OMA ARSTILE VÕI ÕELE, kuna vaktsineerimine ei pruugi olla soovitatav või tuleb edasi lükata.

## Muud ravimid ja VEPACEL

Palun teatage oma arstile või õele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, või kui olete hiljuti saanud mõnda muud vaktsiini.

Puudub teave VEPACEL'i koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega. Kui seda aga ei saa vältida, ei tohi teisi vaktsiine süstida samasse käsivarde, kuhu süstiti VEPACEL'i. Te ei tohi unustada, et kõrvaltoimed võivad sellisel juhul olla intensiivsemad.

Kui võtate immuunsust nõrgestavaid ravimeid või kui te saate muud sarnast ravi (nt kiiritusravi), mis mõjutab immuunsüsteemi, saab VEPACEL'i endiselt manustada, kuid teie organismi vastus vaktsiinile võib olla nõrk.

VEPACEL'i ei tohi manustada samaaegselt immunoglobuliinidega. Kui seda ei saa aga vältida, ei tohi immunoglobuliini süstida samasse käsivarde kuhu süstiti VEPACEL'i.

## Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne VEPACEL'i kasutamist nõu oma arstiga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

VEPACEL võib mõjutada võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

### 3. Kuidas Vepacel'i kasutada

Teie arst või meditsiiniõde manustab vaktsiini vastavalt kohalikele kehtivatele juhenditele. Vaktsiin süstitakse õlavarre ülaosa lihasesse (deltalihasesse) või reie ülaossa, olenevalt lihaskoest. Vaktsiini ei tohi kunagi manustada veeni.

Väikelapsed, lapsed ja noorukid vanuses 6 kuud kuni 17 aastat ning täiskasvanud alates 18. eluaastast:

Manustatakse üks 0,5 ml annus. Teine 0,5 ml annus tuleb manustada vähemalt 3 nädala pärast.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Täiskasvanute ja eakatega läbi viidud kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvaltoimed olid enamasti kerged ja lühiajalised. Kõrvaltoimed sarnanevad üldiselt gripivaktsiini kõrvaltoimetele. Teise vaktsiinisüsti järel tekkis kõrvaltoimeid harvem kui esimese süsti järel. Kõige sagedasim esines süstekoha valu, mis oli tavaliselt kerge.

Kliinilistes uuringutes täiskasvanute ja eakatega on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (esines rohkem kui 1-l patsiendil 10-st):

- süstekoha valu;
- väsimus;
- peavalu.

Sage (esines 1-l kuni 10-l patsiendil 100-st):

- nohu ja kurguvalu;
- vertiigo (pöörlemise tunne);
- valu suus ja kurgus;
- köha;
- kõhulahtisus;
- suurenenud higistamine;
- sügelus;
- liiges- või lihavalu;
- palavik;
- külmavärinad;
- jõuetus (üldine halb enesetunne);
- koe kõvastumine, punetus, turse või verevalumid süstekohas;
- tavaliselt vähenenud tundlikkus.

Aeg-ajalt (esines 1-l kuni 10-l patsiendil 1000-st):

- suurenenud lümfisõlmed;
- punetus (unehäired);
- pearinglus;
- unisus;
- konjunktiviit (silmapõletik), silma ärritus;
- kõrvavalu;
- madal vererõhk, minestuse tunne (sünkoop);
- õhupuudus;
- ninakinnisus või nohu;
- kurgu kuivus;
- oksendamine;
- iiveldus;

- kõhuvalu, seedehäired;
- lööve, nõgestõbi;
- ebamugavustunne rindkeres;
- gripilaadne haigus;
- süstekoha reaktsioon nagu ärritus, sügelemine, verevalum või käsivarre jäigastumine;
- kuulmise äkiline kadu.

Väikelastel, lastel ja noorukitel läbi viidud kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete esinemissagedus ja sümptomite iseloom pärast esimest ja teist vaksineerimist sarnane täiskasvanutel ja eakatel ilmnenud kõrvaltoimete esinemissageduse ja sümptomite iseloomuga.

a) Kliinilistes uuringutes väikelastega vanuses 6 kuni 35 kuud on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (esines rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- unisus;
- süstekoha valu;
- palavik;
- ärrituvus.

Sage (esines 1 kuni 10 patsiendil 100-st):

- nohu ja kurguvalu;
- vähenenud söögiisu;
- unehäired;
- nutmine;
- iiveldus
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- rohke higistamine;
- kõva moodustis, punetus, turse või verevalum süstekohas.

b) Kliinilistes uuringutes lastega vanuses 3 kuni 8 aastat on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (esines rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- valu süstekohas.

Sage (esines 1 kuni 10 patsiendil 100-st):

- nohu ja kurguvalu;
- peavalu;
- valu suus ja kurgus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- liigese- või lihasvalu;
- kõva moodustis, punetus, turse või verevalum süstekohas;
- väsimustunne;
- palavik;
- haiglane olek.

Aeg-ajalt (esines 1 kuni 10 patsiendil 1000-st):

- vähenenud söögiisu;
- silma ärritus;
- köha;
- nohu;
- kõhulahtisus;
- rohke higistamine;

- süstekoha sügelus;
- valu kaenlaaugus;
- külmatunne.

c) Kliinilistes uuringutes noorukitega vanuses 9 kuni 17 aastat on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (esines rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- peavalu;
- valu süstekohas.

Sage (esines 1 kuni 10 patsiendil 100-st):

- nohu ja kurguvalu;
- valu suus ja kurgus;
- kõhuvalu;
- iiveldus;
- oksendamine;
- rohke higistamine;
- liigese- või lihasvalu;
- kõva moodustis, punetus või turse süstekohas;
- väsimustunne;
- külmavärinad;
- haiglane olek.

Aeg-ajalt (esines 1 kuni 10 patsiendil 1000-st):

- vähenenud söögiisu;
- unetus (magamishäired);
- pearinglus;
- tavapäratu, vähenenud tundlikkus;
- vertiigo (peapööritus);
- köha;
- nohu;
- kõhulahtisus;
- sügelus;
- valu jäsemetes;
- süstekoha verevalum;
- süstekoha sügelus;
- valu kaenlaaugus;
- palavik;
- külmatunne.

VEPACEL kohta puuduvad turuletulekujärgsed andmed.

Sarnase gripivaktsiini (Celvapan) puhul ilmnenud kõrvaltoimed

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimed on tekkinud sarnase gripivaktsiiniga (Celvapan) täiskasvanute ja laste vaktsineerimisel H1N1 pandeemilise gripi vaktsineerimisprogrammi ajal.

- Allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud ägedad reaktsioonid, mis viivad vererõhu languseni ning mis ravimata jätmisel võib viia šoki tekkeni.
- Palavikust põhjustatud krampihood.
- Valu kätes ja jalgades (enamusel juhtudest teatati valust vaktsineerimissüsti saanud käes).
- Nahaaluskoe turse.

### Plaaniliselt kord aastas manustatavate gripivaktsiinide puhul ilmnenud kõrvaltoimed

Mõne päeva või nädala jooksul pärast vaksineerimist gripi ennetamiseks kord aastas manustatavate vaktsiinidega on täheldatud allloetletud kõrvaltoimeid. Need kõrvaltoimed võivad esineda ka VEPACEL'i puhul.

Aeg-ajalt (esines 1-l kuni 10-l patsiendil 1000-st):

- üldised nahareaktsioonid, k.a urtikaaria (nõgestõbi).

Harv (esines 1-l kuni 10-l patsiendil 10 000-st):

- allergilised reaktsioonid, mis viisid vererõhu ohtliku languseni, mis ravimata jätmisel võib viia šoki tekkeni. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ja neil on selliseks puhuks käepärast erakorralise ravi vahendid.
- tugev torkav või tuikav valu mööda üht või enamat närvi;
- madal trombotsüütide arv, mis võib viia veritsuse või verevalumite tekkeni.

Väga harv (esines vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):

- vaskuliit (veresoonte põletik, mis võib põhjustada nahalöövet, liigesvalu ja neerukahjustusi);
- närvisüsteemi häired, nt entsefalomüeliit (kesknärvisüsteemi põletik), neuriit (närvipõletik) ja halvatus tüüp nimega Guillain Barré'i sündroom.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või õega. Kõrvaltoime võib olla selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem informatsiooni ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Vepacel'i säilitada**

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte hoida sügavkülmas.

Pärast esmast avamist tuleb vaktsiin ära kasutada kohe (maksimaalselt 3 tunni jooksul).

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida VEPACEL sisaldab

- Toimeaine on:  
Üks annus (0,5 ml) sisaldab:  
gripiviirus (kogu viriooni sisaldav, inaktiveeritud), sisaldab antigeeni tüve\*  
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammi\*\*  
\* toodetud Vero rakukultuuril  
\*\*hemaglutiniin
- Teised koostisosad on:  
Trometamool  
Naatriumkloriid  
Süstevesi  
Polüsorbaat 80

### Kuidas VEPACEL välja näeb ja pakendi sisu

VEPACEL on saadaval süstesuspensioonina mitmeannuselises viaalis (10 0,5 ml annust viaali kohta)  
– pakendis on 20 viaali.

Süstesuspensioon on selge kuni kergelt hägune.

### Müügiloa hoidja

Ology Bioservices Ireland LTD  
Wilton Park House  
Wilton Place  
Dublin 2  
D02P447  
Ireland

### Tootja

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

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

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Mitmeannuseline viaal (10 0,5 ml annust viaalis)

Enne kasutamist tuleb vaktsiin soojendada toatemperatuurile. Enne kasutamist loksutada.

Pärast loksutamist on vaktsiin selge kuni kergelt hägune suspensioon.

Enne manustamist tuleb suspensiooni kontrollida silmaga nähtavate osakeste ja/või ebatavalise välimuse suhtes. Silmaga nähtavate osakeste ja/või välimuse muutuste korral tuleb vaktsiin ära visata.

Vaktsiini ei tohi manustada veresoonde.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pärast esmast avamist tuleb viaal ära kasutada kuni 3 tunni jooksul.

Iga vaktsiini 0,5 ml annus tõmmatakse süstimiseks süstlasse.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**Pakendi infoleht: teave kasutajale  
VEPACEL'i süstesuspensioon**

Prepandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (kogu virioon, inaktiveeritud, valmistatud rakukultuuril)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne vaktsineerimist 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 või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on VEPACEL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VEPACEL'iga vaktsineerimist
3. Kuidas VEPACEL'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VEPACEL'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Vepacel ja milleks seda kasutatakse**

VEPACEL on vaktsiin, mida kasutatakse vaktsineerimiseks isikutel, kes on 6-kuused ja vanemad. See on ette nähtud manustamiseks enne järgmist gripipandeemiat H5N1 tüüpi viiruse tekitatud gripiinfektsiooni ennetamiseks.

Pandeemiline gripp tekib iga paarikümne aasta järel ning see levib kiiresti üle kogu maailma. Pandeemilise gripi sümptomid sarnanevad tavalise gripi sümptomitega, kuid on tavaliselt palju raskemad.

Vaktsineerimisel tekitab inimese immuunsüsteem (keha loomulik kaitsesüsteem) haiguse vastu omaenda kaitse (antikehad). Ükski vaktsiini koostisosadest ei saa tekitada gripiinfektsiooni.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi VEPACEL kõiki vaktsineeritud täielikult kaitsta.

**2. Mida on vaja teada enne Vepacel'iga vaktsineerimist**

**Ärge kasutage VEPACEL'i**

- Kui teil on varem olnud tõsine allergiline reaktsioon VEPACEL'i mistahes koostisosa vastu (loodud infolehe lõpus, lõik 6) või mikrokogustes sisalduda võivate ainete vastu: formaldehüüd, bensonaas, sahharoos, trüpsiin, Vero peremeesrakukultuuri proteiin.
- Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võib olla sügelev nahalööve, õhupuudus ja näo või keele turse. Siiski võib vaktsineerimine pandeemia ajal olla teile soovitatav juhul, kui allergilise reaktsiooni tekkimise puhul on viivitamatult kättesaadav sobiv meditsiiniline abi.

Kui te pole selles kindel, pidage enne vaktsineerimist nõu arsti või õega.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne VEPACEL'iga vaksineerimist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on raske nakkus, millega kaasneb kõrge palavik (üle 38 °C). Kui see on nii, lükatakse vaksineerimine edasi, kuni te tunnete end paremini. Kerged infektsioonid, nt külmetushaigus pole probleemiks, kuid arst peab teile selgitama, kas teid saab VEPACEL'iga vaksineerida või mitte;
- kui teil on varem olnud mistahes allergiline reaktsioon vaktsiini mistahes koostisosa (vt infolehe lõpus lõik 6) või jääkaine (formaldehüüd, bensonaas, sahharoos, trüpsiin, Vero peremeesrakukultuuri proteiin) vastu. Sarnase H1N1 gripivaktsiini manustamisel pandeemia ajal on teatatud allergilistest reaktsioonidest, kaasa arvatud äkilised ja eluohtlikud allergilised reaktsioonid (anafülaksia). Sellised reaktsioonid on esinenud nii mitmete allergiatega kui ilma teadaolevate allergiateta patsientidel;
- kui teil on nõrk immuunsüsteem (nt immunosupressiivse ravi tõttu – glükokortikosteroidid või kemoterapia vähi puhul);
- teil on veritsushäire või tekivad kergesti hematoomid.

Kui esimese paari nädala jooksul pärast VEPACEL'iga vaksineerimist on vajalik vereanalüüsi teostamine teatud viirusinfektsioonide esinemise tuvastamiseks, ei pruugi nende analüüside tulemused olla õiged. Kui mõni arst laseb teilt võtta selliseid vereanalüüse, öelge arstile, et teid on hiljuti vaksineeritud VEPACEL'iga.

Seda vaktsiini ei tohi kunagi manustada veresoonde.

Mistahes ülalnimetatud juhu esinemisel ÕELGE SEDA OMA ARSTILE VÕI ÕELE, kuna vaksineerimine ei pruugi olla soovitatav või tuleb edasi lükata.

## Muud ravimid ja VEPACEL

Palun teatage oma arstile või õele, kui te kasutate, või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, või kui olete hiljuti saanud mõnda muud vaktsiini.

Puudub teave VEPACEL'i koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega. Kui seda aga ei saa vältida, ei tohi teisi vaktsiine süstida samasse käsivarde, kuhu süstiti VEPACEL'i. Te ei tohi unustada, et kõrvaltoimed võivad sellisel juhul olla intensiivsemad.

Kui võtate immuunsust nõrgestavaid ravimeid või kui te saate muud sarnast ravi (nt kiiritusravi), mis mõjutab immuunsüsteemi, saab VEPACEL'i endiselt manustada, kuid teie organismi vastus vaktsiinile võib olla nõrk.

VEPACEL'i ei tohi manustada samaaegselt immunoglobuliinidega. Kui seda ei saa aga vältida, ei tohi immunoglobuliine süstida samasse käsivarde kuhu süstiti VEPACEL'i.

## Rasedus ja imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne VEPACEL'i manustamist nõu oma arstiga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

VEPACEL võib mõjutada võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

### 3. Kuidas Vepacel'i kasutada

Teie arst või meditsiiniõde manustab vaktsiini vastavalt kohalikele kehtivatele juhenditele. Vaktsiin süstitakse õlavarre ülaosa lihasesse (deltalihasesse) või reie ülaossa, olenevalt lihaskoest. Vaktsiini ei tohi kunagi manustada veeni.

Väikelapsed, lapsed ja noorukid vanuses 6 kuud kuni 17 aastat ning täiskasvanud alates 18. eluaastast:

Manustatakse üks 0,5 ml annus. Teine 0,5 ml annus tuleb manustada vähemalt 3 nädala pärast.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Täiskasvanutel ja eakatel läbi viidud kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvaltoimed olid enamasti kerged ja lühiajalised. Kõrvaltoimed sarnanevad üldiselt gripivaktsiini kõrvaltoimetele. Teise vaktsiinisüsti järel tekkis kõrvaltoimeid harvem kui esimese süsti järel. Kõige sagedamini esines süstekoha valu, mis oli tavaliselt kerge.

Kliinilistes uuringutes täiskasvanute ja eakamatega on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (esines rohkem kui 1-l patsiendil 10-st):

- süstekoha valu;
- väsimus;
- peavalu.

Sage (esines 1-l kuni 10-l patsiendil 100-st):

- nohu ja kurguvalu;
- vertiigo (pöörlemise tunne);
- valu suus ja kurgus;
- köha;
- kõhulahtisus;
- suurenenud higistamine;
- sügelus;
- liiges- või lihasvalu;
- palavik;
- külmavärinad;
- jõuetus (üldine halb enesetunne);
- koe kõvastumine, punetus, turse või verevalumid süstekohas;
- tavaliselt vähenenud tundlikkus.

Aeg-ajalt (esines 1-l kuni 10-l patsiendil 1000-st):

- suurenenud lümfisõlmed;
- punetus (unehäired);
- pearinglus;
- unisus;
- konjunktiviit (silmapõletik), silma ärritus;
- kõrvavalu;
- madal vererõhk, minestuse tunne (sünkoop);
- õhupuudus;
- ninakinnisus;
- kurgu kuivus;
- oksendamine;
- iiveldus;

- kõhuvalu, seedehäired;
- lööve, nõgestõbi;
- ebamugavustunne rindkeres;
- gripilaadne haigus;
- süstekoha reaktsioon nagu ärritus, sügelemine, verevalum või käsivarre jäigastumine;
- kuulmise äkiline kadu.

Väikelastel, lastel ja noorukitel läbi viidud kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete esinemissagedus ja sümptomite iseloom pärast esimest ja teist vaksineerimist sarnane täiskasvanutel ja eakatel ilmnenud kõrvaltoimete esinemissageduse ja sümptomite iseloomuga.

a) Kliinilistes uuringutes väikelastega vanuses 6 kuni 35 kuud on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (esines rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- unisus;
- süstekoha valu;
- palavik;
- ärrituvus;

Sage (esines 1 kuni 10 patsiendil 100-st):

- nohu ja kurguvalu;
- vähenenud söögiisu;
- unehäired;
- nutmine;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- rohke higistamine;
- kõva moodustis, punetus, turse või verevalum süstekohas.

b) Kliinilistes uuringutes lastega vanuses 3 kuni 8 aastat on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (esines rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- valu süstekohas.

Sage (esines 1 kuni 10 patsiendil 100-st):

- nohu ja kurguvalu;
- peavalu;
- valu suus ja kurgus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- liigese- või lihasvalu;
- kõva moodustis, punetus, turse või verevalum süstekohas;
- palavik;
- väsimustunne;
- haiglane olek.

Aeg-ajalt (esines 1 kuni 10 patsiendil 1000-st):

- vähenenud söögiisu;
- silma ärritus;
- köha;
- nohu;
- kõhulahtisus;
- rohke higistamine;

- süstekoha sügelus;
- valu kaenlaaugus;
- külmatunne.

c) Kliinilistes uuringutes noorukitega vanuses 9 kuni 17 aastat on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (esines rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- peavalu;
- valu süstekohas.

Sage (esines 1 kuni 10 patsiendil 100-st):

- nohu ja kurguvalu;
- valu suus ja kurgus;
- kõhuvalu;
- iiveldus;
- oksendamine;
- rohke higistamine;
- liigese- või lihasvalu;
- kõva moodustis, punetus või turse süstekohas;
- väsimustunne;
- külmavärinad;
- haiglane olek.

Aeg-ajalt (esines 1 kuni 10 patsiendil 1000-st):

- vähenenud söögiisu;
- unetus (magamishäired);
- pearinglus;
- tavapäratu, vähenenud tundlikkus;
- vertiigo (peapööritus);
- köha;
- nohu;
- kõhulahtisus;
- sügelus;
- valu jäsemetes;
- süstekoha verevalum;
- süstekoha sügelus;
- valu kaenlaaugus;
- palavik;
- külmatunne.

VEPACEL kohta puuduvad turuletulekujärgsed andmed.

Sarnase gripivaktsiini (Celvapan) puhul ilmnenud kõrvaltoimed

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimed on tekkinud sarnase gripivaktsiiniga (Celvapan) täiskasvanute ja laste vaktsineerimisel H1N1 pandeemilise gripi vaktsineerimisprogrammi ajal.

- Allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud ägedad reaktsioonid, mis viivad vererõhu languseni ning mis ravimata jätmisel võib viia šoki tekkeni.
- Palavikust põhjustatud krampihood.
- Valu kätes ja jalgades (enamusel juhtudest teatati valust vaktsineerimissüsti saanud käes).
- Nahaaluskoe turse.

Plaaniliselt kord aastas manustatavate gripivaktsiinide puhul ilmnenud kõrvaltoimed

Mõne päeva või nädala jooksul pärast vaksineerimist gripi ennetamiseks kord aastas manustatavate vaktsiinidega on täheldatud allloetletud kõrvaltoimeid. Need kõrvaltoimed võivad esineda ka VEPACEL'i puhul.

Aeg-ajalt (esines 1-l kuni 10-l patsiendil 1000-st):

- üldised nahareaktsioonid, k.a urtikaaria (nõgestõbi)

Harv (esines 1-l kuni 10-l patsiendil 10 000-st):

- allergilised reaktsioonid, mis viisid vererõhu ohtliku languseni, mis ravimata jätmisel võib viia šoki tekkeni. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ja neil on selliseks puhuks käepärast erakorralise ravi vahendid.
- tugev torkav või tuikav valu mööda üht või enamat närvi
- madal trombotsüütide arv, mis võib viia veritsuse või verevalumite tekkeni

Väga harv (esines vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st):

- vaskuliit (veresoonte põletik, mis võib põhjustada nahalöövet, liigesvalu ja neerukahjustusi)
- närvisüsteemi häired nt entsefalomüeliit (kesknärvisüsteemi põletik), neuriit või rütmihäired ja halvatus tüüp nimega Guillain Barré'i sündroom

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või õega. Kõrvaltoime võib olla selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem informatsiooni ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Vepacel'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte hoida sügavkülmas.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida VEPACEL sisaldab

Ravimeaine on:

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

gripiviirus (kogu viriooni sisaldav, inaktiveeritud), sisaldab antigeeni tüve\*  
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammi\*\*

\* toodetud Vero rakukultuuril

\*\* hemaglutiniin

- Teised koostisosad on:

Trometamool

Naatriumkloriid

Süstevesi

Polüsorbaat 80

## Kuidas VEPACEL välja näeb ja pakendi sisu

VEPACEL on saadaval süstesuspensiooninasüstelis.

Ühes pakendis on 0,5 ml annust sisaldav lateksivaba kolviga (halogeenbutüülkumm) ilma nõelteta süstel.

Süstesuspensioon on selge kuni kergelt hägune.

## Müügiloa hoidja

Ology Bioservices Ireland LTD  
Wilton Park House  
Wilton Place  
Dublin 2  
D02P447  
Ireland

## Tootja

Baxter AG  
Uferstrasse 15  
A-2304 Orth/Donau  
Austria

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

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

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne kasutamist tuleb vaktsiini soojendada toatemperatuurile. Enne kasutamist loksutada.

Pärast loksutamist on vaktsiin selge kuni kergelt hägune suspensioon.

Enne manustamist tuleb suspensiooni kontrollida ja veenduda, et puuduvad võõrosakesed ja/või ebatavalised muudatused väliskujus. Kui märgatakse võõrosakesi ja/või on väliskuju muutunud, tuleb vaktsiini ära visata.

Vaktsiini ei tohi manustada veresoonde.

Kasutatud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pärast süstlakorgi eemaldamist kinnitage kohe nõel ja eemaldage enne manustamist nõelakate.

Pärast seda, kui nõel on süstlale kinnitatud, tuleb vaktsiini kohe ära kasutada.