

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca spray nazal, suspensie
Vaccin gripal pandemic (H5N1) (viu atenuat, administrat pe cale nazală)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,2 ml) conține:

Virus gripal reasortant* (viu atenuat) aparținând următoarei tulpini**:

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

- * cultivat pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase.
- ** produs în celule VERO prin tehnologie genetică care utilizează tehnici de revers transcriere. Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).
- *** unități formatoare de focare fluorescente.

Acest vaccin respectă recomandările OMS și decizia UE în caz de pandemie.

Vaccinul poate conține urme reziduale din următoarele substanțe: proteine din ou (de exemplu, ovalbumină) și gentamicină. Cantitatea maximă de ovalbumină este mai mică de 0,024 micrograme per doză de 0,2 ml (1,2 micrograme per ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, suspensie

Suspensia este incoloră până la galben pal, limpede până la opalescentă, cu un pH de aproximativ 7,2. Poate prezenta mici particule albe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia gripei în situații de pandemie declarate oficial, la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și mai puțin de 18 ani.

Utilizarea Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Copii și adolescenți cu vârsta de la 12 luni până la mai puțin de 18 ani

0,2 ml (administrat câte 0,1 ml în fiecare nară).

Sunt recomandate două doze pentru toți copiii și adolescenții. A doua doză trebuie administrată la interval de cel puțin 4 săptămâni.

Copii cu vârsta mai mică de 12 luni

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 luni, din cauza problemelor de siguranță privind creșterea ratei de spitalizare și a incidenței wheezing-ului la această populație (vezi pct. 4.8).

Mod de administrare

Imunizarea trebuie să se efectueze prin administrare pe cale nazală.

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca nu trebuie injectat.

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca se administrează în doze divizate, în ambele nări. După administrarea unei jumătăți de doză într-o nară, cealaltă jumătate de doză se administrează imediat sau la scurt timp în cealaltă nară. Pacientul poate respira normal în timp ce vaccinul este administrat – nu este nevoie ca doza să fie inhalată activ sau prin inspir repetat.

Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiunile de administrare.

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacții anafilactice (adică cele care pun viața în pericol) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (de exemplu, gelatină) sau la gentamicină (pot exista urme reziduale), la ouă sau la proteinele din ouă (de exemplu, ovalbumină). Totuși, în situații de pandemie, se consideră adecvată administrarea vaccinului dacă sunt disponibile imediat facilități medicale pentru resuscitare în caz de urgență.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Este nevoie de precauție atunci când acest vaccin se administrează persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută (alte situații, în afară de reacție anafilactică) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la urmele reziduale (gentamicină, ouă sau proteine din ouă, ovalbumină). În cazul apariției unui eveniment anafilactic sau de hipersensibilitate după administrarea vaccinului întotdeauna trebuie să fie disponibile imediat tratamentul medical și monitorizarea medicală adecvate.

Nu există date privind utilizarea Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani tratați cu medicamente care conțin salicilat. Din cauza asocierii dintre sindromul Reye și tratamentul cu salicilați și infecția cu tulpina „sălbatică” a virusului gripal, în situații de pandemie, personalul medical trebuie să evalueze riscul potențial al administrării vaccinului și beneficiile potențiale (vezi pct. 4.5).

Răspunsul imun la pacienții cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Nu există date disponibile pentru persoanele cu imunodeficiență semnificativă clinic. În caz de pandemie, personalul medical trebuie să evalueze beneficiile potențiale, alternativele și riscul

administrării vaccinului la copii și adolescenți cu imunodeficiență semnificativă clinic indusă de anumite afecțiuni sau terapii imunosupresoare, cum sunt: leucemie acută sau cronică, limfoame, infecție simptomatică cu HIV, deficiențe celulare imune și administrarea de doze mari de corticosteroizi.

Siguranța vaccinului gripal sezonier cu virus viu atenuat (VGVVA) la copii cu astm bronșic sever și wheezing activ nu a fost studiată în mod adecvat. Personalul medical trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la acești pacienți.

Într-un studiu cu vaccinul gripal viu trivalent (VGVVA/T), o incidență crescută a wheezing-ului semnificativ clinic fost observată la copii cu vârsta de 12-23 luni (vezi pct. 4.8).

Persoanele cărora li se administrează vaccinul trebuie informate că Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca conține un virus viu atenuat și are potențial de transmitere a infecției la persoanele cu imunosupresie cu care intră în contact. Persoanele cărora li se administrează vaccinul trebuie să încerce să evite, pe cât posibil, contactul apropiat cu persoane cu reducere marcată a imunității (de exemplu, cu transplant de măduvă osoasă, care necesită izolare) timp de 1-2 săptămâni după vaccinare. Răspândirea virusului H5N1 din vaccin la adulți a fost extrem de limitată. În studiile clinice, rata maximă de excreție a virusului din vaccin a fost observată după 1-2 zile de la vaccinare cu Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca. În situațiile în care nu poate fi evitat contactul cu persoanele imunocompromise sever, trebuie evaluat riscul potențial de transmitere a virusului din acest vaccin gripal, comparativ cu riscul infectării cu virusul gripal de tip „sălbatic” și de transmitere a acestei infecții.

Persoanele cărora urmează să li se administreze vaccinul, tratate deja cu medicamente antivirale pentru gripă, nu trebuie vaccinate cu Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca decât după 48 de ore de la oprirea terapiei antigripale.

Nu există date cu privire la siguranța administrării intranazale a Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la copiii cu malformații craniofaciale necorectate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani, tratați cu salicilați (vezi pct. 4.4). Timp de 4 săptămâni după vaccinare, nu trebuie administrați salicilați copiilor și adolescenților, cu excepția cazului în care este indicat din punct de vedere medical, deoarece a fost observată apariția sindromului Reye în cazul utilizării salicilaților în cursul infecției cu tulpini de virus gripal de tip „sălbatic”.

Nu a fost studiată administrarea concomitentă a Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca împreună cu vaccinuri inactivate sau cu vaccinul sezonier Fluenz Tetra.

Sunt disponibile date privind administrarea concomitentă cu vaccinul gripal viu trivalent, cu administrare intranazală (VGVVA/T) și cu vaccinuri vii atenuate (rujeolic, urlian și rubeolic (ROR), varicelic și anti-poliomielitic administrat oral), care sugerează că administrarea concomitentă a Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca cu aceste vaccinuri vii poate fi acceptabilă.

Având în vedere potențialul medicamentelor antivirale antigripale de a reduce eficacitatea Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, se recomandă să nu se administreze vaccinul decât după un interval de 48 ore de la întreruperea tratamentului antiviral pentru gripă. Administrarea medicamentelor antivirale pentru gripă într-un interval de două săptămâni de la vaccinare poate afecta răspunsul la vaccin.

În cazul administrării concomitente de medicamente antivirale pentru gripă și Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, trebuie evaluată necesitatea revaccinării pe baza discernământului clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile privind administrarea Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la gravide.

Există un număr moderat de date privind utilizare a VGVVA/T și vaccinului sezonier Fluenz Tetra la femeile gravide. Nu au existat dovezi de reacții adverse materne semnificative la 138 de femei gravide vaccinate cu vaccinul gripal sezonier trivalent cu virus viu atenuat (VGVVA/T) în antecedente, înregistrate într-o bază de date cu solicitări de asigurări de sănătate din SUA.

În mai mult de 300 de cazuri raportate în baza de date AstraZeneca privind siguranța administrării vaccinului la femeile gravide, nu au fost observate tipare neobișnuite ale complicațiilor din cursul sarcinii sau anomalii fetale.

Similar datelor din VAERS, în 113 de raportări privind femei gravide vaccinate cu vaccinul viu monovalent (H1N1) 2009 de la deținătorul autorizației de punere pe piață AstraZeneca, cu administrare intranasală, nu au fost observate tipare neobișnuite ale complicațiilor din cursul sarcinii sau anomalii fetale.

Studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la animale, realizate cu VGVVA/T și Fluenz Tetra, nu au arătat efecte periculoase directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere. Datele după punerea medicamentului pe piață rezultate din utilizarea întâmplătoare neadecvată în timpul sarcinii a vaccinurilor sezoniere conferă o anumită siguranță.

Personalul medical trebuie să evalueze beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca se excretă în laptele uman. Astfel, având în vedere că unele virusuri sunt excretate în laptele uman, vaccinul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele posibile ale Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca asupra fertilității la bărbați și femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea profilului de siguranță pentru Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca se bazează pe un număr limitat de subiecți adulți.

În studiile clinice, profilul de siguranță pentru Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca a fost comparabil profilului de siguranță al vaccinurilor sezoniere VGVVA/T și Fluenz Tetra (vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare).

Studiile clinice au evaluat incidența reacțiilor adverse la 59 de adulți cu vârsta de la 18 la 49 de ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca. Date suplimentare provin de la 289 de adulți înrolați în studiile cu vaccinuri candidate pentru alte 7 subtipuri de virusuri gripale și de la 240 de adulți și 259 de copii și adolescenți înrolați în studiile cu vaccin pandemic monovalent H1N1 2009.

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice efectuate cu Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la adulți sănătoși au fost cefaleea (25,4%) și infecțiile de tract respirator superior (10,2%).

Copii și adolescenți

Lista reacțiilor adverse

Pe baza datelor din studiile clinice și monitorizarea după punerea pe piață cu VGVVA/T și Fluenz Tetra la peste 110000 de copii și adolescenți cu vârste de la 2 la 17 ani, au fost raportate următoarele frecvențe ale reacțiilor adverse:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (inclusiv edem facial, urticarie și, foarte rar, reacții anafilactice)

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: scădere a apetitului alimentar

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte frecvente: congestie nazală/rinoree

Mai puțin frecvente: epistaxis

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: stare generală de rău

Frecvente: febră cu valori mari

Descrierea unor reacții adverse selectate

Copii cu vârsta mai mică de 12 luni

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca nu este indicat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 luni (vezi pct. 4.2). Siguranța și eficacitatea vaccinului la această populație nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Într-un studiu clinic controlat activ (MI-CP111) efectuat cu VGVVA/T, comparativ cu vaccinul gripal trivalent administrat injectabil, a fost observată creșterea ratei spitalizării (de orice cauză) în primele 180 de zile după administrarea ultimei doze de vaccin la copii cu vârsta de 6-11 luni (6,1% în cazul utilizării VGVVA/T, comparativ cu 2,6% în cazul utilizării vaccinului gripal injectabil). Cele mai multe spitalizări au fost determinate de infecții gastrointestinale și de tract respirator și au apărut la peste 6 săptămâni de la vaccinare. Rata spitalizărilor nu a fost mai mare la pacienții vaccinați cu VGVVA/T cu vârsta de 12 luni și peste, iar pentru sugari și copii mici cu vârsta de 12-23 luni, ratele spitalizărilor au fost 3,2% în cazul utilizării VGVVA/T comparativ cu 3,5% în cazul utilizării vaccinului gripal injectabil.

Wheezing la copii cu vârsta mai mică de 24 de luni

În același studiu, a fost observată creșterea incidenței wheezing-ului în primele 42 de zile, la sugari și copii mici cu vârsta de 6-23 luni (5,9% în cazul utilizării VGVVA/T, comparativ cu 3,8% în cazul utilizării vaccinului gripal injectabil). Incidențele corespunzătoare pentru sugari și copii mici cu vârsta de 12-23 luni au fost de 5,4% în cazul utilizării VGVVA/T și de 3,6% în cazul utilizării vaccinului gripal injectabil. În total, 20 de pacienți (12 vaccinați cu VGVVA/T, 0,3%; 8 vaccinați cu vaccin gripal injectabil, 0,2%) au fost spitalizați din cauza wheezing-ului semnificativ clinic. Niciun eveniment nu a fost urmat de deces și niciunul dintre copiii spitalizați nu a necesitat ventilație mecanică sau internarea într-o unitate de terapie intensivă. La pacienții cu vârsta de 24 de luni și peste, incidența wheezing-ului nu a crescut în grupul vaccinat cu VGVVA/T.

Afecțiuni cronice

Deși a fost stabilit profilul de siguranță al VGVVA/T la copii și adolescenți cu astm bronșic ușor sau moderat, datele disponibile la copii și adolescenți cu alte afecțiuni pulmonare sau cu boli cardiovasculare, metabolice sau renale cronice sunt limitate.

Într-un studiu (D153-P515) efectuat la copii cu vârsta de la 6 la 17 ani, cu astm bronșic (VGVVA/T sezonier: n=1114, vaccin gripal sezonier: n=1115), nu au fost observate diferențe semnificative între grupurile de tratament în ceea ce privește incidența exacerbărilor astmului bronșic, rata medie a fluxului expirator maxim, scorul simptomelor de astm bronșic sau scorul asociat trezirilor din timpul nopții. Incidența wheezing-ului în primele 15 zile după vaccinare a fost mai mică în grupul vaccinat cu VGVVA/T, față de grupul vaccinat cu vaccin gripal sezonier inactivat (19,5% comparativ cu 23,8%, p=0,02).

Într-un studiu (AV010) efectuat la copii și adolescenți cu vârsta de la 9 la 17 ani, cu astm bronșic moderat sau sever (VGVVA/T sezonier: n=24, placebo: n=24), criteriul principal de evaluare a siguranței, modificarea procentuală a volumului expirator maxim în prima secundă (VEMS) măsurat înainte și după vaccinare nu a fost diferit între grupurile de studiu.

Alte grupe de populații

Imunosupresie

În general, profilul de siguranță pentru VGVVA/T la un număr limitat de persoane cu funcție imună compromisă ușor sau moderat din cauza altor afecțiuni în afară de infecția cu HIV sau neoplasm (tumori solide sau malignități hematologice) a fost comparabil cu cel observat la persoanele sănătoase, fără să indice un efect nedorit. Nu sunt disponibile date la persoane cu imunosupresie severă (vezi pct. 4.4). Într-o situație de pandemie, utilizarea Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la persoane cu imunosupresie ușoară sau moderată poate fi luată în considerare după evaluarea beneficiilor anticipate față de potențialele riscuri la nivel individual.

Experiența după punerea pe piață a VGVVA/T sezonier

Foarte rar, au fost primite rapoarte despre apariția sindromului Guillain-Barré și exacerbări ale sindromului Leigh (encefalopatie mitocondrială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Administrarea unei doze mai mari de Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca decât cea recomandată nu a fost raportată în cazul numărului mic de subiecți la care s-a administrat vaccinul în timpul studiilor clinice pre-autorizare. Pe baza experienței cu vaccinul gripal viu atenuat sezonier, este de așteptat ca administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată să determine un profil de reacții adverse comparabil cu cel observat în cazul dozei recomandate de Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri gripale, virusuri gripale vii atenuate; codul ATC: J07BB03

Tulpina de virus gripal din Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca este (a) *adaptată la rece (ar)*; (b) *sensibilă la temperatură (st)*; și (c) *atenuată (at)*. Virusul trebuie să infecteze și să se multiplifice la nivelul mucoasei rinofaringiene pentru a induce imunitate protectoare.

Studii clinice

Această secțiune prezintă experiența clinică observată în trei studii clinice de autorizare efectuate cu Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la adulți. Mai mult, se consideră că studiile efectuate cu vaccinurile H1N1 pandemic VGVVA 2009 și VGVVA/T sezonier de la deținătorul autorizațiilor de punere pe piață AstraZeneca aduc informații de susținere, deoarece sunt fabricate utilizând același proces, utilizează aceeași cale de administrare și au fost studiate în principal la persoane care nu au mai fost vaccinate anterior.

Studii la copii și adolescenți

Vaccinul VGVVA pandemic H1N1 la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani

În studiul clinic MI-CP217, au fost evaluate siguranța și imunogenicitatea descriptivă ale unui vaccin gripal monovalent cu virus atenuat (derivat din tulpina A/California/7/2009) dezvoltat împotriva H1N1 pandemic 2009, la un număr total de 326 de pacienți randomizați (259 în grupul cu vaccin monovalent; 65 în grupul cu placebo) și la 324 de pacienți la care s-a administrat o doză din medicamentul investigațional. Dintre aceste persoane, la 319 s-a administrat a doua doză (256 în grupul cu vaccin monovalent; 63 în grupul cu placebo).

La copii și adolescenți, indiferent de statusul serologic de la momentul inițial, ratele răspunsului serologic după administrarea vaccinului monovalent au fost de 7,8% și 11,1% în zilele 15 și, respectiv, 29, iar în ziua 57, rata de răspuns a fost de 14,5%. Ratele de răspuns au fost puțin mai mari la pacienții care erau seronegativi la momentul inițial. Într-un studiu de monitorizare, realizat de Centrul de Control al Bolilor (CDC) din SUA (Griffin et al., 2011), eficacitatea vaccinului VGVVA H1N1 pandemic la copii cu vârste între 2 și 9 ani a fost estimată la 81,9% (Î 95%:13,6; 96,2).

Eficacitatea VGVVA/T

Datele de eficacitate pentru VGVVA/T la copii și adolescenți provin din 9 studii controlate, care au inclus 20000 de sugari, copii mici, copii mari și adolescenți, realizate în decursul a 7 sezoane de gripă. Patru studii clinice controlate placebo au inclus revaccinarea în al doilea sezon. VGVVA/T a demonstrat superioritate în 3 studii controlate cu comparator activ vaccin gripal administrat injectabil. Vezi Tabelele 1 și 2 pentru un sumar al rezultatelor privind eficacitatea la copii și adolescenți.

Tabelul 1 Eficacitatea VGVVA/T în studiile controlate cu placebo efectuate la copii și adolescenți

Numărul studiului	Regiunea	Grupa de vârstă ^a	Număr de participanți în studiu ^b	Sezon de gripă	Eficacitate (ÎI 95%) ^c tulpini concordante	Eficacitate (ÎI 95%) ^c toate tulpinile, indiferent de concordanță
D153-P502	Europa	între 6 și 35 l	1616	2000-2001	85,4% (74,3; 92,2)	85,9% (76,3; 92,0)
			1090	2001-2002	88,7% (82,0; 93,2)	85,8% (78,6; 90,9)
D153-P504	Africa, America Latină	între 6 și 35 l	1886	2001	73,5% (63,6; 81,0) ^d	72,0% (61,9; 79,8) ^d
			680	2002	73,6% (33,3; 91,2)	46,6% (14,9; 67,2)
D153-P513	Asia/Oceania	între 6 și 35 l	1041	2002	62,2% (43,6; 75,2)	48,6% (28,8; 63,3)
D153-P522	Europa, Asia/Oceania, America Latină	între 11 și 24 l	1150	2002-2003	78,4% (50,9; 91,3)	63,8% (36,2; 79,8)
D153-P501	Asia/Oceania	între 12 și 35 l	2764	2000-2001	72,9% (62,8; 80,5)	70,1% (60,9; 77,3)
			1265	2001-2002	84,3% (70,1; 92,4) ^e	64,2% (44,2; 77,3) ^e
AV006	SUA	între 15 și 71 l	1259	1996-1997	93,4% (87,5; 96,5)	93,4% (87,5; 96,5)
			1358	1997-1998	100% (63,1; 100)	87,1% (77,7; 92,6) ^f

^al = luni

^bNumărul de participanți la studiu pentru analiza de eficacitate în anul 1 sau anul 2.

^cReducerea incidenței bolii gripale, confirmate prin cultură, comparativ cu placebo.

^dPentru studiul clinic D153-P504, datele prezentate se referă la participanții la studiu cărora li s-au administrat două doze din vaccinul studiat. La participanții la studiu nevaccinați anterior, cărora li s-a administrat o doză în primul an, eficacitatea a fost de 57,7% (ÎI 95%: 44,7; 67,9) față de tulpinile concordante și, respectiv, de 56,3% (ÎI 95%: 43,1; 66,7) față de toate tulpinile, demonstrând astfel necesitatea administrării a două doze de vaccin la copiii nevaccinați anterior.

^eLa participanții în studiul D153-P501 cărora li s-au administrat 2 doze în anul 1 și placebo în anul 2, eficacitatea în al doilea an a fost de 56,2% (ÎI 95%: 30,5; 72,7) față de tulpinile concordante și, respectiv, de 44,8% (ÎI 95%: 18,2; 62,9) față de toate tulpinile, demonstrând astfel necesitatea revaccinării în al doilea sezon.

^fPrincipala tulpină circulantă a fost diferită din punct de vedere antigenic de tulpina H3N2 prezentă în vaccin; eficacitatea față de tulpina neconcordantă A/H3N2 a fost de 85,9% (ÎI 95%: 75,3; 91,9).

Tabelul 2 Eficacitatea relativă a VGVVA/T față de vaccinul gripal sezonier injectabil, în studiile controlate cu un comparator activ, efectuate la copiii și adolescenți

Numărul studiului	Regiunea	Grupa de vârstă ^a	Număr de participanți în studiu	Sezonul de gripă	Eficacitate (ÎI 95%) ^b tulpini concordante	Eficacitate (ÎI 95%) ^b toate tulpinile, indiferent de concordanță
MI-CP111	SUA, Europa, Asia/Oceania	între 6 și 59 l	7852	2004-2005	44,5% (22,4; 60,6) mai puține cazuri comparativ cu vaccinul injectabil	54,9% (45,4; 62,9) ^c mai puține cazuri comparativ cu vaccinul injectabil
D153-P514	Europa	între 6 și 71 l	2085	2002-2003	52,7% (21,6; 72,2) mai puține cazuri comparativ cu vaccinul injectabil	52,4% (24,6; 70,5) ^d mai puține cazuri comparativ cu vaccinul injectabil
D153-P515	Europa	între 6 și 17 a	2211	2002-2003	34,7% (3,9; 56,0) mai puține cazuri comparativ cu vaccinul injectabil	31,9% (1,1; 53,5) mai puține cazuri comparativ cu vaccinul injectabil

^al = luni. a = ani. Grupa de vârstă așa cum a fost descrisă în protocolul studiului.

^bReducerea incidenței bolii gripale, confirmate prin cultură, comparativ cu vaccinul gripal injectabil

^cVGVVA/T a redus cu 55,7% (39,9; 67,6) numărul de cazuri, comparativ cu vaccinul gripal injectabil, la 3686 de sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 de luni și cu 54,4% (41,8; 64,5) numărul de cazuri la 4166 de copii cu vârsta cuprinsă între 24 și 59 de luni.

^dVGVVA/T a redus cu 64,4% (1,4; 88,8) numărul de cazuri, comparativ cu vaccinul gripal injectabil, la 476 de sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 de luni și cu 48,2% (12,7; 70,0) numărul de cazuri la 1609 de copii cu vârsta cuprinsă între 24 și 71 de luni.

Vaccinul pandemic VGVVA H5N1

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți pentru prevenirea infecției gripale. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Studii la adulți

Adulți cu vârsta de la 18 la 49 de ani

În studiul clinic CIR 217 au fost evaluate siguranța, gradul de infecțiozitate și imunogenicitatea unui vaccin viu atenuat derivat din tulpina de virus gripal A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) la 21 de pacienți cărora li s-a administrat $10^{6,7}$ dintr-o doză mediană din cultura tisulară infectată (TCID₅₀), iar la 18 dintre aceștia s-a administrat a doua doză după 4-8 săptămâni. La alți douăzeci și unu de pacienți s-a administrat o doză din vaccinul antiviral la $10^{7,5}$ TCID₅₀, iar la 19 dintre ei s-a administrat a doua doză după 4-8 săptămâni. După 1 sau 2 doze cu $10^{6,7}$ TCID₅₀ din vaccin, au fost detectate răspunsuri serologice pozitive de tipul testului de inhibare a hemaglutinării virale (HAI) și IgA la 10% dintre pacienți, iar un răspuns de tip IgA în lavajul nazal a fost detectat la 24% dintre pacienți. După 1 sau 2 doze cu $10^{7,5}$ TCID₅₀ din vaccin, au fost detectate răspunsuri pozitive de tip HAI și IgA la 10% și 52% dintre pacienți, iar un răspuns de tip IgA în lavajul nazal a fost detectat la 19% dintre pacienți.

În studiul clinic CIR 239 au fost evaluate gradul de infecțiozitate și imunogenicitatea unui vaccin viu atenuat derivat din tulpina de virus gripal A/Hong Kong/213/2003 (H5N1) la 17 pacienți la care s-a administrat o doză de $10^{7.5}$ TCID₅₀ din vaccin cu administrare intranasală, în condiții de izolare, iar la 16 dintre aceștia s-a administrat a doua doză după 4-8 săptămâni. Nu a fost detectată inhibarea hemaglutinării virale (HAI) la niciunul dintre pacienți, nici după prima, nici după cea de a doua administrare. Răspunsuri de tip IgA serologic și în lavajul nazal au fost detectate fiecare la 18% dintre pacienți.

Adulți cu vârsta de la 22 la 54 de ani

Studiul clinic CIR 277 a evaluat dacă la persoanele cărora li s-au administrat anterior vaccinuri gripale cu virusuri vii atenuate de tip H5N1 pandemic s-a activat răspunsul imunologic sau s-a indus imunitate pe termen lung, efecte care au putut fi identificate după o administrare ulterioară a unui vaccin H5N1 inactivat. Studiul a înrolat 69 de pacienți, împărțiți în 5 grupuri: grupul 1 a inclus 11 pacienți vaccinați anterior cu 2 doze de vaccin gripal viu atenuat derivat din tulpina A/Vietnam/1203/2004 H5N1 pandemic (VGVVA/P) în perioada 2006-2007; Grupul 2 a inclus 10 pacienți vaccinați anterior cu 2 doze de vaccin gripal derivat din tulpina A/Hong Kong/213/2003 H5N1 VGVVA/P în 2007; grupul 3 a inclus 8 pacienți vaccinați anterior cu 2 doze de vaccin gripal derivat din tulpina A/British Columbia/CN-6/2004 H7N3 VGVVA/P în 2010 (ca grup de control VGVVA/P); Grupurile 4 și 5 au inclus fiecare câte 20 de pacienți care nu fuseseră vaccinați anterior cu VGVVA și nu erau imunizați împotriva virusului gripal H5. La pacienții din grupurile 1-4 s-a administrat câte o doză unică de 45 μg din vaccinul gripal pandemic inactivat derivat din tulpina A/Vietnam/1203/2004 pandemic (VGI/P), iar la cei din Grupul 5 s-au administrat 2 doze, la aproximativ 28 de zile interval.

Pacienții vaccinați anterior cu VGVVA/P H5N1 au dezvoltat titruri crescute de anticorpi la varianta „sălbatică” a virusului H5N1 după expunerea ulterioară la vaccinul inactivat H5N1, deși, la majoritatea pacienților, aceste titruri de anticorpi nu fuseseră detectate după primele 2 doze inițiale. Pacienții vaccinați anterior fie cu VGVVA/P derivat din tulpina A/Vietnam/1203/2004, fie cu VGVVA/P derivat din tulpina A/Hong Kong/213/2003 au prezentat un răspuns semnificativ mai bun la administrarea unei doze unice de vaccin H5N1 inactivat, comparativ cu pacienții nevaccinați anterior cu VGVVA/P. De asemenea, titrul anticorpilor la pacienții vaccinați anterior cu VGVVA/P derivat din tulpina A/Vietnam/1203/2004 a depășit valoarea observată după administrarea de 2 doze de vaccin inactivat la pacienții nevaccinați anterior cu VGVVA/P (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3 Testul de dozare a anticorpilor serici detectat prin tehnica MN (microneutralizare) și de inhibare a hemaglutinării (HAI) în Zilele 28 și 56 după administrarea vaccinului inactivat H5N1

Grupul de studiu	Doză anterioară VGVVA/P	Numărul de doze de vaccin inactivat Vietnam 2004	Numărul de pacienți	28 de zile după vaccinul inactivat ^a				56 de zile după vaccinul inactivat ^a			
				Media geometrică a titrului		Pacienți cu creștere de 4 ori a titrului de anticorpi (procent) ^b		Media geometrică a titrului		Pacienți cu creștere de 4 ori a titrului de anticorpi (procent) ^b	
				MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI	MN	HAI
1	H5N1 Vietnam 2004	1	11	48	87	73	73	25	66	55	82
2	H5N1 Hong Kong 2003	1	10	31	29	60	50	22	21	60	40
4	Fără	1	20	7	8	10	10	4	8	10	10

5	Fără	2	20 ^c	11	15	30	40	19	21	56	50
---	------	---	-----------------	----	----	----	----	----	----	----	----

Nu sunt prezentate datele pentru grupul 3, pacienți vaccinați inițial cu un vaccin de tip VGVVA/P H7N3.

^aZilele sunt numărate după administrarea dozei unice de VGI/P în Grupurile 1-4 și după administrarea primelor 2 doze de VGI/P în Grupul 5.

^bRăspunsul serologic a fost definit ca o creștere de ≥ 4 ori a titrului de anticorpi ($\geq 1:20$).

^cAu fost disponibile probe serologice de la 7 pacienți din Grupul 3 în Ziua 28 și de la 18 pacienți în Ziua 56.

Pacienții vaccinați anterior VGVVA/P H5N1 au dezvoltat rapid anticorpi. Șapte din 11 (64%) pacienți din grupul 1 (A/Vietnam/1204/2004 [H5N1]ar) au prezentat în ziua 7 o creștere ≥ 4 ori a titrului de anticorpi HAI după administrarea vaccinului inactivat, cu media geometrică a titrului (GMT) de 165 și titru în intervalul 20-1280 la pacienții responsivi. Dintre pacienții nevaccinați anterior cu VGVVA/P, numai 10% au prezentat în ziua 7 creșteri ≥ 4 ori ale titrului anticorpilor. Titrurile anticorpilor la pacienții vaccinați anterior cu VGVVA/P H5N1 au fost, de asemenea, în intervale largi. Pacienții vaccinați anterior cu VGVVA H5N1 au dezvoltat anticorpi care au neutralizat 2 sau mai multe tulpini de virusuri H5N1 din linia A/Goose/Guangdong/1996 H5N1, dar numai câțiva pacienți, chiar și din grupul cu 2 doze de vaccin inactivat H5N1, au dezvoltat anticorpi neutralizanți cu reactivitate încrucișată. Afinitatea anticorpilor față de domeniul HA1 al H5 HA, la pacienții din grupurile cu vaccinare anterioară cu VGVVA/P H5N1, a fost semnificativ mai mare față de grupul cu 2 doze de vaccin inactivat, ceea ce se corelează cu neutralizarea încrucișată între tulpinile H5N1.

Răspunsuri similare au fost observate la pacienții la care se administrase anterior VGVVA/P H7N7 și H7N9, care au dezvoltat titruri crescute de anticorpi la variantele sălbatice ale virusurilor corespunzătoare după expunerea ulterioară la vaccinul inactivat din același subtip. Pentru VGVVA/P H7N7, au fost detectate răspunsuri serice puternice de anticorpi atât cu tehnica MN, cât și cu HAI, la 9 din 13 pacienți, cu titruri maxime observate în ziua 14. Pentru VGVVA/P H7N9, 8 din 14 pacienți vaccinați cu o doză unică de vaccin și 13 din 16 vaccinați cu două doze de vaccin au dezvoltat titruri mari de anticorpi; în mod similar, titrurile maxime au fost detectate în ziua 14.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice cu Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca și vaccinurile sezoniere VGVVA/T și Fluenz Tetra nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale non-clinice privind toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, toleranței locale și neurovirulenței.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr

Fosfat dipotasic

Fosfat diacid de potasiu

Gelatină (porcină, Tip A)

Clorhidrat de arginină

Glutamat monosodic monohidrat

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest vaccin nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra aplicatorul nazal în ambalajul său exterior pentru a fi protejat de lumină.

Înainte de utilizare, vaccinul poate fi scos din frigider o singură dată pentru o perioadă maximă de 12 ore și păstrat la o temperatură care să nu depășească 25°C. Conform datelor de stabilitate, componentele vaccinului sunt stabile timp de 12 ore atunci când sunt păstrate la temperaturi de la 8°C la 25°C. La sfârșitul acestei perioade, Vaccinul gripal pandemic H5N1 AstraZeneca trebuie utilizat imediat sau aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca este disponibil sub formă de suspensie, în cantitate de 0,2 ml, într-un aplicator nazal (sticlă tip I) de unică folosință, prevăzut cu un vârf aplicator (polipropilenă cu supapă de transfer din polietilenă), capac fără filet pentru protecția vârfului aplicator (cauciuc sintetic), piston, dop al pistonului (cauciuc butilic) și un dispozitiv de divizare a dozei.

Cutii a câte 10 aplicatoare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrare

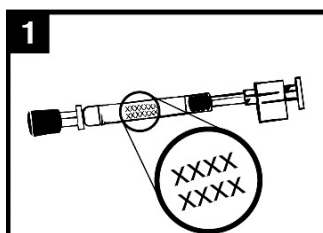
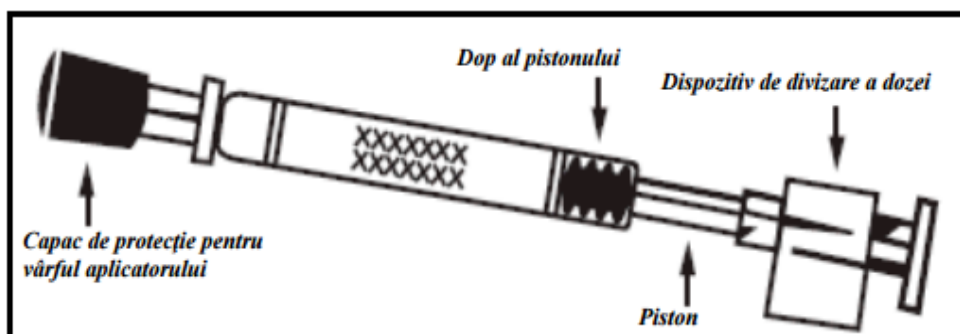
Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca SE ADMINISTREAZĂ NUMAI PE CALE NAZALĂ.

- A NU SE UTILIZA CU UN AC DE SERINGĂ. A nu se injecta.

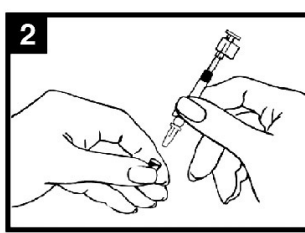


- A nu se utiliza Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca dacă data de expirare a trecut sau pulverizatorul pare deteriorat, de exemplu, dacă pistonul este slăbit sau deplasat de la pulverizator sau dacă există alte semne de scurgere.
- Verificați aspectul vaccinului înainte de administrare. Suspensia trebuie să fie incoloră până la galben deschis, limpede până la opalescentă. Pot fi prezente particule mici albe.
- Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca se administrează sub formă de doză divizată în fiecare nară.
- După administrarea unei jumătăți de doză într-o nară, se administrează cealaltă jumătate de doză în cealaltă nară, imediat sau la scurt timp după.
- Pacientul poate respira normal în timpul administrării vaccinului – nu este necesară inhalarea activă sau inspirul repetat pe nas.
- Vezi diagrama de administrare a Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca (Figura 1) pentru instrucțiunile detaliate de administrare.

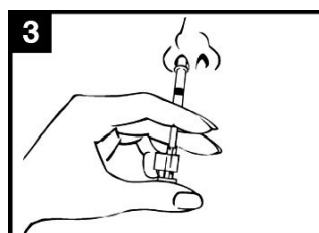
Figura 1 Administrarea Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca



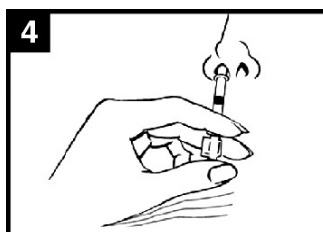
1
Se verifică data de expirare
 Medicamentul nu trebuie utilizat după data de pe eticheta aplicatorului.



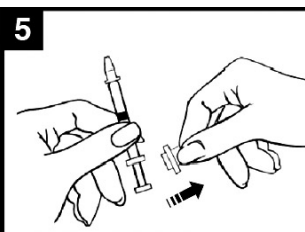
2
Pregătirea aplicatorului
 Se îndepărtează capacul de protecție din cauciuc al vârfului dispozitivului. A nu se îndepărta dispozitivul de divizare a dozei de la celălalt capăt al aplicatorului.



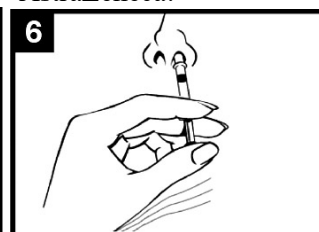
3
Poziționarea aplicatorului
 În timp ce pacientul se află în poziție verticală, se introduce vârful dispozitivului în interiorul nării pentru a asigura administrarea intranasală a Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca.



4
Apăsarea pistonului
 Se apasă pistonul printr-o singură mișcare, **cât mai rapid posibil**, până ce deplasarea acestuia este oprită de dispozitivul de divizare a dozei.



5
Îndepărtarea dispozitivului de divizare a dozei
 Pentru administrarea în cealaltă nară, se prinde dispozitivul de divizare a dozei și se îndepărtează de la nivelul pistonului.



6
Administrarea medicamentului în cealaltă nară
 Se introduce vârful dispozitivului în interiorul celeilalte nări și se apasă pistonul dintr-o singură mișcare, **cât mai rapid posibil**, pentru a administra restul de vaccin.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind deșeurile medicale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1089/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 Mai 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 Martie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Nu este cazul

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA) pentru investigarea viitoare a tolerabilității Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca și estimarea incidenței reacțiilor adverse cu interes special la copii și adolescenți. DAPP trebuie să efectueze un studiu de siguranță prospectiv de tip cohortă pe un eșantion mare de copii și adolescenți cu vârsta de la 12 luni până la mai puțin de 18 ani în timpul următoarelor situații de pandemie declarată oficial. DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale acestui studiu.	După declararea în UE a unei pandemii și după implementarea vaccinului pandemic
Pentru coroborarea viitoare a eficacității Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, DAPP trebuie să efectueze un studiu de eficacitate observațional într-o comunitate de copii și adolescenți cu vârsta de la 12 luni până la mai puțin de 18 ani în timpul următoarelor situații de pandemie declarată oficial. DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale acestui studiu.	După declararea în UE a unei pandemii și după implementarea vaccinului pandemic
Pentru investigarea viitoare a siguranței și reactogenității Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, DAPP trebuie să efectueze un studiu intervențional deschis cu un singur braț pentru a evalua siguranța și imunogenicitatea VGVVA/P la copii și adolescenți cu vârsta de la 12 luni până la mai puțin de 18 ani în timpul următoarelor situații de pandemie declarată oficial. DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale acestui studiu.	După declararea în UE a unei pandemii și după implementarea vaccinului pandemic
Pentru a defini perioada de valabilitate a Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, DAPP trebuie să realizeze studii de stabilitate pe tulpini specifice pentru tulpina pandemică actuală. DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale acestui studiu.	La momentul aprobării următoarei variații a vaccinului pandemic

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJE CU 10 DOZE UNICE INTRANAZALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca spray nazal, suspensie
Vaccin gripal pandemic (H5N1) (viu atenuat, administrat pe cale nazală)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Virus gripal reasortant (viu atenuat) din următoarele tulpini:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

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

$10^{7,0\pm 0,5}$ UFFF
per doză de 0,2 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, fosfat dipotasic, fosfat diacid de potasiu, gelatină (porcină, de tip A), clorhidrat de arginină, glutamat monosodic monohidrat, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Spray nazal, suspensie

10 aplicatoare nazale de unică folosință (0,2 ml fiecare)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru utilizare pe cale nazală. A nu se injecta.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se proteja de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1089/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

APLICATOR NAZAL DE UNICĂ FOLOSINȚĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru utilizare pe cale nazală.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, spray nazal, suspensie Vaccin gripal pandemic (H5N1) (viu atenuat, pentru administrare pe cale nazală)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de administrarea vaccinului deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca
3. Cum să utilizați Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca și pentru ce se utilizează

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca este un vaccin pentru prevenirea gripei în situații de pandemie declarată oficial. Este utilizat la copii și adolescenți cu vârsta de 12 luni până la 18 ani.

Gripa pandemică este un tip de gripă care apare la intervale care variază de la mai puțin de 10 ani la mai multe decenii. Se răspândește rapid în toată lumea. Semnele de gripă pandemică sunt similare celor de gripă sezonieră, dar pot fi mai grave.

Cum acționează Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca este similar Fluenz Tetra (un vaccin gripal cu administrare nazală, care conține 4 tulpini), dar Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca asigură protecție împotriva unei singure tulpini de virus gripal, în condiții de pandemie declarată oficial.

După administrarea vaccinului, sistemul imunitar (sistemul de apărare naturală a organismului) va produce propria sa protecție împotriva virusului gripal. Niciuna dintre componentele vaccinului nu poate cauza gripă.

Virusul din compoziția Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca este cultivat pe ouă de găină. Tulpina de virus gripal utilizată pentru vaccin în condiții de pandemie declarată oficial este cea recomandată de Organizația Mondială a Sănătății.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca nu trebuie administrat:

- **dacă ați avut anterior o reacție alergică severă (adică o reacție adversă care pune viața în pericol)** la ouă, proteine din ou, gentamicină sau gelatină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”). Pentru semne ale reacțiilor alergice, vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”. Totuși, în situația unei pandemii, medicul dumneavoastră ar putea să vă recomande vaccinul dacă tratamentul medical adecvat este disponibil imediat în cazul unei reacții alergice.

Dacă situația prezentată mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.**

Atenționări și precauții

Înainte de vaccinare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului:

- în cazul în care **copilul are mai puțin de 12 luni**. Copiilor cu vârsta sub 12 luni nu trebuie să li se administreze acest vaccin, din cauza riscului de reacții adverse.
- dacă ați avut **orice altă reacție alergică, în afară de o reacție alergică acută care poate pune viața în pericol** la ouă, proteine din ou, gentamicină sau gelatină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”).
- dacă **luați deja acid acetilsalicilic** (o substanță prezentă în multe medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii și scăderea febrei), deoarece există riscul de apariție a unei afecțiuni foarte rare, dar grave (*sindromul Reye*).
- dacă aveți o **boală a sângelui** sau **cancer** care afectează **sistemul imunitar**.
- dacă **medicul dumneavoastră v-a spus** că aveți un **sistem imunitar slăbit** din cauza unei boli, a unui medicament sau a altui tratament.
- dacă aveți **astm bronșic sever** sau aveți în prezent respirație șuierătoare (wheezing).
- dacă veniți **în contact apropiat cu cineva care are un sistem imunitar slăbit în mod sever** (de exemplu, un pacient cu transplant de măduvă osoasă, care necesită izolare).

Dacă vreuna dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului înainte de vaccinare.** Acesta sau aceasta va decide dacă administrarea Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca este adecvată în cazul dumneavoastră.

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca împreună cu alte medicamente și alte vaccinuri

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă persoana căreia i se administrează vaccinul ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente, inclusiv medicamente care nu necesită prescriere medicală.

- **Nu dați acid acetilsalicilic** (substanță prezentă în multe medicamente calmante sau antipiretice) **copiilor și adolescenților** timp de 4 săptămâni după vaccinarea cu Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vă recomandă altfel. Acest lucru este determinat de riscul de apariție a sindromului Reye, o afecțiune foarte rară, dar gravă, care poate afecta creierul și ficatul.
- **Se recomandă ca Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca să nu fie administrat** în același timp cu medicamente antivirale specifice, cum sunt *oseltamivir* și *zanamivir*. Acest lucru este necesar deoarece acțiunea vaccinului ar putea fi mai puțin eficientă.

Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vor decide dacă Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți **gravidă**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă în curând, **adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a vi se administra acest vaccin**. Acesta va decide dacă Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca este indicat pentru dumneavoastră.
- Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca **nu este recomandat femeilor care alăptează**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

- Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca va fi administrat sub supravegherea unui medic, a unei asistente medicale sau a unui farmacist.

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca trebuie utilizat numai sub formă de spray nazal.

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca nu trebuie injectat.

Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca se administrează sub formă de spray în fiecare nară. Puteți respira normal în cursul administrării de Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca. Nu este necesar să inhalați în mod activ sau să inspirați repetat pe nas.

Doze

Doza recomandată pentru copii și adolescenți este de 0,2 ml Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, câte 0,1 ml în fiecare nară. La **toți copiii și adolescenții** vaccinați anterior cu un vaccin gripal se va administra o a doua doză, după un interval de cel puțin 4 săptămâni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În cadrul studiilor clinice cu vaccinul, majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare și de scurtă durată.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă doriți mai multe informații despre reacțiile adverse care pot apărea la administrarea Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca.

Anumite reacții adverse pot fi grave:

Foarte rare

(pot afecta până la 1 persoană din 10000):

- reacție alergică severă: semnele unei reacții alergice severe pot include dificultăți la respirație și umflare a feței sau limbii.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență în cazul apariției oricăreia dintre reacțiile adverse descrise mai sus.

În studiile clinice efectuate la adulți vaccinați cu Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea și infecțiile de tract respirator superior (inflamație a nasului, gâtului și sinusurilor).

Alte reacții adverse posibile la Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca, la copii și adolescenți:

Foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- secreție nazală sau nas înfundat
- scădere a poftei de mâncare
- slăbiciune

Frecvente

(pot afecta până la 1 persoană din 10):

- febră
- dureri musculare
- durere de cap

Mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 persoană din 100):

- erupție trecătoare pe piele
- sângerare nazală
- reacții alergice

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe eticheta aplicatorului, după literele EXP.

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C). A nu se congela.

Păstrați aplicatorul nazal în ambalajul exterior pentru a-l proteja de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca

Substanța activă este:

Virus gripal reasortant* (viu atenuat) din următoarea tulpină**:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)

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

.....per doză de 0,2 ml

- * cultivat pe ouă fertilizate de găină, provenite din colectivități de găini sănătoase.
- ** produs în celule VERO prin tehnologie genetică care utilizează tehnici de revers transcriere. Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).
- *** unități formatoare de focare fluorescente

Acest vaccin respectă recomandările OMS (Organizația Mondială a Sănătății) și decizia UE pentru pandemie.

Celelalte componente sunt: zahăr, fosfat dipotasic, fosfat diacid de potasiu, gelatină (porcină, de tip A), clorhidrat de arginină, glutamat monosodic monohidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca și conținutul ambalajului

Acest vaccin este prezentat sub formă de spray nazal suspensie, într-un aplicator nazal (0,2 ml) de unică folosință, în ambalaj cu 10 aplicatoare.

Suspensia este incoloră până la galben pal, limpede până la ușor tulbure. Poate prezenta mici particule albe.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suedia

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „AstraZeneca Lietuva”
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

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

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel

puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informare

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni pentru profesioniștii în domeniul sănătății

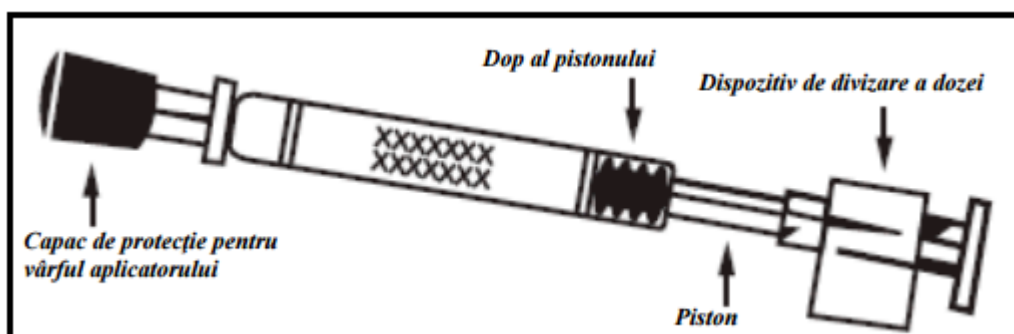
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

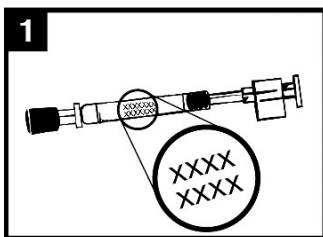
Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca se utilizează numai pe cale nazală.

- A nu se utiliza cu un ac de seringă. A nu se injecta.



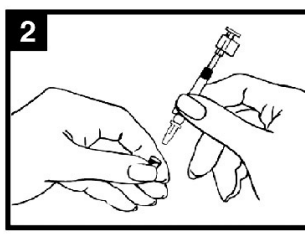
- A nu se utiliza Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca dacă data de expirare a trecut sau pulverizatorul prezintă defecțiuni, de exemplu, dacă pistonul este slăbit sau deplasat de la pulverizator sau dacă există alte semne de scurgere.
- Verificați aspectul vaccinului înainte de administrare. Suspensia trebuie să fie incoloră până la galben deschis, limpede până la opalescentă. Pot fi prezente particule mici albe.
- Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca se administrează sub formă de doză divizată în fiecare nară. (A se vedea și *Cum se administrează Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca*, la pct. 3).
- După administrarea unei jumătăți de doză într-o nară, administrați cealaltă jumătate de doză în cealaltă nară, imediat sau la scurt timp după.
- Pacientul poate respira normal în timpul administrării vaccinului – nu este necesară inhalarea activă sau inspirul repetat pe nas.





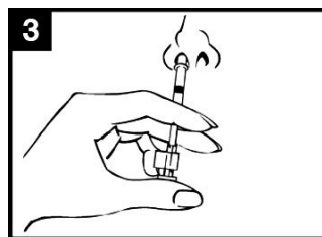
1
Se verifică data de expirare

Medicamentul nu trebuie utilizat după data de pe eticheta aplicatorului.



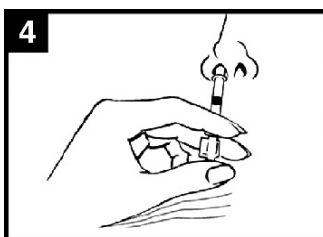
2
Pregătirea aplicatorului

Se îndepărtează capacul de protecție din cauciuc al vârfului dispozitivului. A nu se îndepărta dispozitivul de divizare a dozei de la celălalt capăt al aplicatorului.



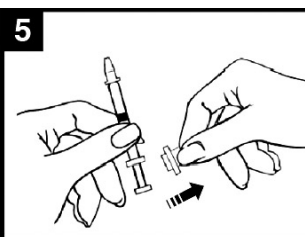
3
Poziționarea aplicatorului

În timp ce pacientul se află în poziție verticală, se introduce vârful dispozitivului în interiorul nării pentru a asigura administrarea intranasală a Vaccin gripal pandemic H5N1 AstraZeneca.



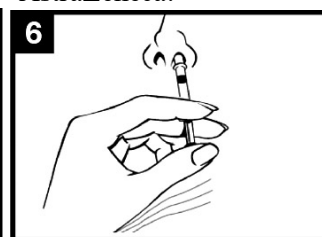
4
Apăsarea pistonului

A se apăsa pistonul printr-o singură mișcare, **cât mai rapid posibil**, până ce deplasarea acestuia este oprită de dispozitivul de divizare a dozei.



5
Îndepărtarea dispozitivului de divizare a dozei

Pentru administrarea în cealaltă nară, se prinde dispozitivul de divizare a dozei și se îndepărtează de la nivelul pistonului.



6
Administrarea medicamentului în cealaltă nară

Se introduce vârful dispozitivului în **interiorul celeilalte nări** și se apasă pistonul dintr-o singură mișcare, **cât mai rapid posibil**, pentru a administra restul de vaccin.

Vezi pct. 5 pentru instrucțiuni cu privire la păstrare și eliminare.