

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

Influvac Tetra, süstesuspensioon süstlis
(gripivaktsiin, pinnaantigeen, inaktiveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenide (hemaglutiniin ja neuraminidaas) tüved* on:

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 sarnane tüvi (A/Brisbane/02/2018, IVR-190)	15 mikrogrammi HA **
- A/Kansas/14/2017 (H3N2) sarnane tüvi (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327)	15 mikrogrammi HA **
- B/Colorado/06/2017 sarnane tüvi (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)	15 mikrogrammi HA **
- B/Phuket/3073/2013 sarnane tüvi (B/Phuket/3073/2013, metsik tüüp)	15 mikrogrammi HA ** 0,5 ml annuse kohta

* kasvatatud hea tervisega kanakarjast saadud viljastatud kanaembrüotel.

** hemaglutiniin.

Vaktsiini koostis vastab Maailma Terviseorganisatsiooni (*World Health Organisation*, WHO) soovitusel (põhjapoolkera) ja Euroopa Liidu soovitusel 2019/2020 hooajaks.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Influvac Tetra võib sisaldada tootmisprotsessis kasutatavate kanamunade (nt ovalbumiin, kanavalgud), formaldehüüdi, tsetüültrimetüülammooniumbromiidi, polüsorbaat 80 või gentamütsiini jääke (vt lõik 4.3).

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstlis.

Värvitu selge vedelik üheannuselistes süstlites.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika, eeskätt gripiga kaasnevate tüsistuste suurenenud riskiga isikutel.

Influvac Tetra on näidustatud täiskasvanutele ja lastele alates 3 aasta vanusest.

Influvac Tetra kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest immuniseerimisjuhenditest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud: 0,5 ml.

Lapsed

3...17-aastased lapsed: 0,5 ml.

Alla 9-aastased lapsed, kes ei ole varem saanud hooajalist gripivaktsiini: vajalik on manustada teine 0,5 ml annus vähemalt 4 nädalat hiljem.

Alla 3-aastased lapsed: Influvac Tetra ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Immuniseerimine viiakse läbi intramuskulaarse või sügava subkutaanse süstena.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või mis tahes koostisosade suhtes, mis võivad esineda jääkidenähtetena, nt muna (ovalbumiin, kanavalk), formaldehüüd, tsetüültrimetüülammooniumbromiid, polüsorbaat 80 või gentamütsiin.

Palavikuga kulgeva haiguse või ägeda infektsiooniga patsientidel lükatakse immuniseerimine edasi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab alati olema tagatud kohene meditsiiniline abi ning järelevalve võimaliku anafülaktilise reaktsiooni raviks.

Influvac Tetra süstesuspensiooni ei tohi mingil juhul manustada intravaskulaarselt.

Vaktsineerimise järel või isegi enne vaktsineerimist võivad psühhogeense vastusena nõelatorkele esineda ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid. Nendega võivad kaasneda mitmed neuroloogilised nähud, nt mööduvad nägemishäired, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemete liigutused taastumise ajal. Oluline on protseduur läbi viia kohas, kus saab vältida minestusest tingitud vigastusi.

Endogeense või iatogeense immuunsupressiooniga patsientide immuunvastus võib olla ebapiisav.

Koostoime seroloogiliste uuringutega: vt lõik 4.5.

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kui Influvac Tetra't manustatakse samal ajal teiste vaktsiinidega, tuleb immuniseerimine läbi viia erinevatel jäsemetel. Kõrvaltoimed võivad sel juhul tugevneda.

Immuunvastus võib olla vähenenud, kui patsient saab samaaegselt immunosupressiivset ravi.

Gripi vastu vaktsineerimise järgselt on esinenud valepositiivseid tulemusi seroloogilistes uuringutes, kus on kasutatud ELISA meetodit antikehade määramiseks HIV1, hepatiit C ja eriti HTLV1 korral. Western Blot tehnika lükkab ümber ELISA-meetodi valepositiivse tulemuse. Nimetatud valepositiivsed tulemused võivad olla tingitud IgM vastusest vaktsiinile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Inaktiveeritud gripivaktsiine võib kasutada raseduse kõikide staadiumite ajal. Võrreldes esimese trimestriga on teise ja kolmanda trimestri kohta saadaval mahukamad ohutuse andmekogud; samas ei viita gripivaktsiinide ülemaailmse kasutamise andmed vaktsiinidele omistatavatele lootel või emal esinenud kõrvaltoimetele.

Imetamine

Influvac Tetra't võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Influvac Tetra ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofili kokkuvõte

Influvac Tetra ohutust hinnati kahes kliinilises uuringus, milles tervetele 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele ning tervetele 3...17-aastastele lastele manustati Influvac Tetra't või kolmevalentset gripivaktsiini Influvac. 3...8-aastastele lastele manustati üks või kaks Influvac Tetra annust, sõltuvalt nende varasematest vaktsineerimisandmetest.

Enamik kõrvaltoimeid ilmnis esimesel 3 vaktsineerimisjärgsel päeval ja taandus spontaanselt 1...3 päeva jooksul pärast avaldumist. Need reaktsioonid olid üldjuhul kerged.

Influvac Tetra kliinilistes uuringutes oli kõigis vanuserühmades kõige sagedamini teatatud vaktsineerimisjärgseks paikseks kõrvaltoimeks vaktsineerimiskoha valu.

Influvac Tetra kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini teatatud vaktsineerimisjärgseteks kõrvaltoimeteks täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel väsimus ja peavalu ning 3...5-aastastel lastel uimasus, ärrituvus ja söögiisu kaotus.

Influvac Tetra ja kolmevalentse gripivaktsiini Influvac saajatel esinevate ootuspäraste kõrvaltoimete esinemissagedused olid sarnased.

b. Kõrvaltoimete tabel

Järgmiste kõrvaltoimete puhul arvatakse, et neil on vähemalt võimalik seos Influvac Tetra'ga ja neid täheldati kas Influvac Tetra kliinilistes uuringutes või kolmevalentse gripivaktsiini Influvac turuletulekujärgsel kasutamisel.

Kehtivad järgmised esinemissagedused:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (turuletulekujärgsed kõrvaltoimed; ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Täiskasvanud ja eakad

Kõrvaltoimed, millest on teatatud Influxac Tetra/Influxac'i kasutamisel				
MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Teadmata^a (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired				Mööduv trombotsütopeenia, mööduv lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired				Allergilised reaktsioonid, mis harvadel juhtudel viivad šokini, angioödeem
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^b			Neuralgia, paresteesia, febrilised krampid, neuroloogilised häired, nagu entsefalomüeliit, neuriit ja Guillain-Barré sündroom
Vaskulaarsed häired				Vaskuliit, väga harvadel juhtudel koos kaasneva neerude haaratusega
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Higistamine		Üldised nahareaktsioonid, sh kihelus, urtikaaria või mittespetsiifiline lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia, artralgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus. Paikne reaktsioon: valu	Halb enesetunne, külmavärinad. Paiksed reaktsioonid: punetus, turse, ekhümoos, induratsioon	Palavik	

^a Kuna neist kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, siis ei ole võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust ega välja selgitada põhjuslikku seost ravimi kasutamisega

^b Eakatel täiskasvanutel (≥ 61-aastased) teatati esinemissagedusega „sage“

Lapsed

Kõrvaltoimed, millest on teatatud Influvac Tetra/Influvac'i kasutamisel 3...17-aastastel lastel				
MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Teadmata^a (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired				Mööduv trombotsütopeenia, mööduv lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired				Allergilised reaktsioonid, mis harvadel juhtudel viivad šokini, angioödeem
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^d Uimasus ^b			Neuralgia, paresteesia, febrilised krampid, neuroloogilised häired, nagu entsefalomüeliit, neuriit ja Guillain-Barré sündroom
Vaskulaarsed häired				Vaskuliit, väga harvadel juhtudel koos kaasneva neerude haaratusega
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Higistamine ^c		Üldised nahareaktsioonid, sh kihelus, urtikaaria või mittespetsiifiline lööve
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu kaotus ^b			
Seedetrakti häired	Seedetrakti sümptomid ^d	Kõhulahtisus ^b , oksendamine ^b		
Psühhiaatrilised häired	Ärritus ^b			
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia ^d	Artralgia ^d		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^d , halb enesetunne ^d . Paiksed reaktsioonid: valu ^c , punetus ^c , turse ^c , induratsioon ^c	Palavik ^c , külmavärinad ^d . Paikne reaktsioon: ekhümoos ^c		

^a Kuna neist kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, siis ei ole võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust ega välja selgitada põhjuslikku seost ravimi kasutamisega

^b Teatati ootuspärase sümptomina 3...5-aastastel lastel

^c Teatati ootuspärase sümptomina 3...17-aastastel lastel

^d Teatati ootuspärase sümptomina 6...17-aastastel lastel

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel ei ole tõenäoliselt ebasoodsaid toimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC kood: J07BB02.

Toimemehhanism:

Influvac Tetra võimaldab aktiivselt immuniseerida nelja gripiviiruse tüve suhtes: A/(H1N1) tüvi, A/(H3N2) tüvi ja kaks B tüve (üks kummastki liinist; B/(Victoria) ja B/(Yamagata)). Influvac Tetra, mis on toodetud sama protsessiga nagu kolmevalentne gripivaktsiin Influvac, indutseerib vastuseks hemaglutiniinidele humoraalseid antikehasid. Need antikehad neutraliseerivad gripiviiruseid. Hemaglutinatsiooni-inhibitsiooni (HI) testi antikehade tiitrite spetsiifilised tasemed pärast inaktiveeritud gripiviirusvaktsiiniga immuniseerimist ei ole korrelatsioonis grippi haigestumise vastase kaitsega, kuid HI antikeha tiitreid on kasutatud vaktsiini aktiivsuse mõõdikutena. Immuunvastus tekib üldjuhul 2...3 nädalaga. Vaktsineerimisjärgse immuunsuse kestus homoloogsete tüvede või vaktsiinitüvedega lähedalt seotud tüvede suhtes on erinev, kuid tavaliselt jääb vahemikku 6...12 kuud.

Farmakodünaamilised toimed:

Influvac Tetra immunogeensus võrreldes kolmevalentse vaktsiiniga Influvac:

Kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel (INFQ3001) ja 3...17-aastastel lastel (INFQ3002), hinnati Influvac Tetra ohutust ja immunogeensust ning tõendati mittehalvemas võrreldes kolmevalentse vaktsiiniga Influvac vaktsineerimisjärgse HI geomeetrilise keskmise antikeha tiitri (*Geometric mean antibody titer*, GMT) osas.

Mõlemas uuringus leiti, et Influvac Tetra poolt kolme tüve suhtes esile kutsutud immuunvastuse puhul esines üldine mittehalvemas võrreldes kolmevalentse vaktsiiniga Influvac. Influvac Tetra poolt indutseeritud immuunvastus täiendava B-tüve suhtes, mis kuulub Influvac Tetra koostisse, oli tugevam võrreldes kolmevalentse gripivaktsiiniga Influvac.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud:

Kliinilises uuringus INFQ3001 manustati 1535 täiskasvanule vanuses 18 aastat või vanemad Influvac Tetra ühekordne annus ja 442 isikule kolmevalentse Influvac'i ühekordne annus:

Tabel: vaksineerimisjärgsed GMT-d

18...60-aastased täiskasvanud	Influvac Tetra N=768	Influvac ¹ N=112	Influvac ² N=110
GMT-d (95% usaldusintervall)			
A/H1N1	272,2 (248,0; 298,8)	304,4 (235,1; 394,1)	316,0 (245,1; 407,3)
A/H3N2	442,4 (407,6; 480,2)	536,5 (421,7; 682,6)	417,0 (323,7; 537,1)
B (Yamagata) ³	162,5 (147,8; 178,7)	128,7 (100,3; 165,2)	81,7 (60,7; 109,9)
B (Victoria) ⁴	214,0 (195,5; 234,3)	85,1 (62,6; 115,6)	184,7 (139,0; 245,3)

61-aastased ja vanemad eakad	Influvac Tetra N=765	Influvac ¹ N=108	Influvac ² N=110
GMT-d (95% usaldusintervall)			
A/H1N1	127,2 (114,9; 140,9)	142,4 (107,6; 188,3)	174,2 (135,9; 223,3)
A/H3N2	348,5 (316,8; 383,5)	361,5 (278,3; 469,6)	353,4 (280,7; 445,0)
B (Yamagata) ³	63,7 (57,7; 70,4)	57,4 (43,6; 75,7)	27,3 (20,7; 36,0)
B (Victoria) ⁴	109,4 (98,1; 122,0)	48,0 (34,6; 66,6)	106,6 (79,7; 142,8)

N= efektiivsusanalüüsiga hõlmatud isikute arv

¹ sisaldab A/H1N1, A/H3N2 ja B (Yamagata liin)

² sisaldab A/H1N1, A/H3N2 ja B (Victoria liin)

³ WHO poolt soovitatav B-tüvi põhjapoolkeral 2014/2015 hooaja kolmevalentsetes vaktsiinides

⁴ WHO poolt täiendavalt soovitatav B-tüvi põhjapoolkeral 2014/2015 hooaja neljavalentsetes vaktsiinides

Lapsed

3- kuni 17-aastased lapsed:

Kliinilises uuringus INFQ3002 manustati 402 lapsele vanuses 3 kuni 17 aastat Influvac Tetra üks või kaks annust ja 798 lapsele manustati kolmevalentse vaktsiini Influvac üks või kaks annust vastavalt nende varasematele vaksineerimisandmetele.

Tabel: vaksineerimisjärgsed GMT-d

3...17-aastased lapsed	Influvac Tetra N=396	Influvac ¹ N=389	Influvac ² N=399
GMT-d (95% usaldusintervall)			
A/H1N1	546,2 (487,1; 612,6)	605,6 (536,3; 83,8)	633,1 (562,8; 712,2)
A/H3N2	1161,5 (1035,8; 1302,5)	1075,4 (947,7; 1220,3)	1306,4 (1162,5; 1468,1)
B (Yamagata) ³	280,8 (246,2; 320,1)	269,0 (232,8; 310,7)	38,3 (31,9; 46,1)
B (Victoria) ⁴	306,7 (266,0; 353,6)	104,5 (86,8; 125,8)	361,4 (311,0; 420,0)

N= efektiivsusanalüüsiga hõlmatud isikute arv

¹ sisaldab A/H1N1, A/H3N2 ja B (Yamagata liin)

² sisaldab A/H1N1, A/H3N2 ja B (Victoria liin)

³ WHO poolt soovitatav B-tüvi põhjapoolkeral 2016/2017 hooaja kolmevalentsetes vaktsiinides

⁴ WHO poolt täiendavalt soovitatav B-tüvi põhjapoolkeral 2016/2017 hooaja neljavalentsetes vaktsiinides

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Influvac Tetra'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, paikse toksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse ning farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kaaliumkloriid
Kaaliumdivesinikfosfaat
Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Naatriumkloriid
Kaltsiumkloriididihüdraat
Magneesiumkloriidheksahüdraat
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstesuspensioon süstlis koos nõelaga või ilma (klaas, tüüp I), pakendatud 1 või 10 kaupa.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vaktsiin peab enne kasutamist soojenema toatemperatuurini.
Enne kasutamist loksutada. Uurige visuaalselt enne manustamist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

985919

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.04.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2019