

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arepanrix suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks
Pandeemilise gripi vaktsiin (H1N1) (inaktiveeritud purustatud viirus, adjuveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast segamist sisaldab 1 annus (0,5 ml):

Inaktiveeritud purustatud gripiviirus, mille antigeeni* sisaldus on ekvivalentne: 3,75 mikrogrammi**

A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane viirus

* kultiveeritud kanamunades

** hemaglutiniin

Vaktsiin vastab Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitudele ja sobib juhul, kui EL kuulutab välja pandeemia.

Adjuvant AS03 sisaldab skvaleeni (10,69 milligrammi), DL- α -tokoferooli (11,86 milligrammi) ja polüsorbaat 80 (4,86 milligrammi).

Suspensioon ja emulsioon, mis segatuna moodustavad mitmeannuselise vaktsiini viaalis. Annuste arv viaalis vt lõik 6.5.

Abiained: vaktsiin sisaldab 5 mikrogrammi tiomersaali.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks.

Suspensioon on poolläbipaistev kuni valkjas opalestseeruv suspensioon, milles võib olla vähene sade.
Emulsioon on valkjas homogeenne vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral.

Pandeemilise gripi vaktsiini tuleb kasutada vastavalt kehtivatele ametlikele soovitudele (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamissoovituste puhul on arvestatud:

- Olemasolevaid andmeid käimasolevatest kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kes said ühe annuse Arepanrix'i (H1N1),
- Kliinilistest uuringutest tervete isikutega, (sh eakad), kes said kaks annust Arepanrix'i versiooni, mis sisaldas 3,75 μ g A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tüvest tuletatud HA-d,

Aga samas ka:

- Käimasolevatest kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kes said ühe või kaks annust AS03-sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erinevat tootmisprotseduuri kasutades
- Kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kes said kaks annust AS03-sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H5N1 tüvest ja toodetud erinevat tootmisprotseduuri kasutades.

Mõnel vanusegrupil on AS03-sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab H5N1 tuletatud või erineva tootmisprotsessiga toodetud H1N1v tüvest tuletatud HA-d, vähe kliiniliste uuringute andmeid (täiskasvanud vanuses 60...79 aastat ja lapsed vanuses 10...17 aastat), väga vähe kliiniliste uuringute andmeid (täiskasvanud vanuses üle 80 aasta, lapsed vanuses 6 kuud kuni 9 aastat) või andmed puuduvad (lapsed vanuses alla 6 kuu), nagu on täpsustatud lõikudes 4.4, 4.8 ja 5.1).

Täiskasvanud vanuses 18...60 aastat:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Kliiniliste uuringute immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Arepanrix (H1N1) manustamist viitavad, et üksikannus võib olla piisav.

Kui manustatakse teine annus, siis peab esimese ja teise annuse vahel olema vähemalt kolm nädalat.

Eakad (>60 aasta)

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Kliiniliste uuringute immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast AS03 sisaldava vaktsiini manustamist, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erinevat tootmisprotsessi kasutades, viitavad, et üksikannus võib olla piisav.

Kui manustatakse teine annus, siis peab esimese ja teise annuse vahel olema vähemalt kolm nädalat.

Lapsed ja noorukid vanuses 10...17 aastat

Kliiniliste uuringute immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast AS03 sisaldava vaktsiini manustamist, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erinevat tootmisprotsessi kasutades, viitavad, et annustamine võib toimuda vastavalt täiskasvanute annustamissoovitustele.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 9 aastat

Üks 0,25 ml annus vabalt valitud päeval.

Piiratud arvu 6...35-kuuste lastega saadud esialgsed immunogeensuse andmed AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erinevat tootmisprotsessi kasutades näitavad, et immuunvastus suureneb pärast teist, kolme nädalase intervalliga manustatud 0,25 ml annust.

Teise annuse kasutamist peaks kaaluma lähtuvalt lõikudes 4.4, 4.8 ja 5.1 toodud informatsioonist.

Alla 6 kuu vanused lapsed

Selles vanusegrupis ei ole vaksineerimine hetkel soovitatav.

On soovitatav, et isikud kes saavad Arepanrix'i esimese annusena, saavad kogu vaktsinatsiooni kuuri vältel Arepanrix'i (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Immuniseerimine tuleb läbi viia lihasesisese süstena eelistatavalt deltalihasesse või reie anterolateraalsesse piirkonda (sõltuvalt lihasmassist).

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis anafülaktiline (eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisosa või jääkide (muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd ja naatriumdeoksükolaat) suhtes. Kui pandeemilises situatsioonis peetakse vaktsineerimist vajalikuks, peavad koheselt käepärast olema elustamiseks vajalikud vahendid.

Vt lõik 4.4.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatlik peab olema manustades vaktsiini isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus (muul kujul kui anafülaktiline reaktsioon) toimeaine, ükskõik millise abiaine, tiomersaali või jääkide (muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd, gentamütsiinsulfaat ja naatriumdeoksükolaat) suhtes.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peavad vaktsiini manustamise korral alati käepärast olema harvaesineva anafülaktilise reaktsiooni raviks vajalikud meditsiinilised võimalused.

Kui pandeemiline situatsioon võimaldab, tuleb immuniseerimine edasi lükata kõrge palaviku või ägeda infektsiooniga patsientidel.

Arepanrix'i ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veresoonde.

Puuduvad andmed kasutamise kohta subkutaanselt. Seega peavad tervishoiutöötajad hindama kasu ja riski suhet manustades vaktsiini trombotsütopeeniat ja veritsushäirega isikutele, kellele on intramuskulaarne süst vastunäidustatud, kas võimalik kasu kaalub üles veritsusohu.

Endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientidel võib antikehade vastus olla ebapiisav.

Kaitsev immuunvastus ei pruugi tekkida kõikidel vaktsineeritutel (vt lõik 5.1).

Arepanrix'i või AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga kliinilistest uuringutest puuduvad ohutuse ja immunogeensuse andmed alla 6 kuu vanuste laste kohta. 10...17-aastaste tervete laste kohta on piiratud andmed kliinilisest uuringust AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga, 6...35 kuu vanuste tervete laste kohta on väga piiratud andmed kliinilisest uuringust ning 3...9-aastaste laste kohta on piiratud andmed uuringust AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H5N1 tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga.

Väga piiratud andmed AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga, on lastega vanuses 6...35 kuud (N=51), kes said kaks 0,25 ml annust (pool täiskasvanu annusest) 3-nädalase intervalliga, näitavad süstekoha reaktsioonide ja üldiste sümptomite esinemissageduse tõusu (vt lõik 4.8).

Eriti oluliselt võib suureneda palaviku esinemine (kaenlaalne temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) pärast teist annust. Seetõttu on noorematel lastel (nt kuni umbes 6 aastastel) pärast igakordset vaktsineerimist soovitatav kehatemperatuuri jälgimine ja palavikku alandavate meetmete kasutamine (kliiniliselt võib-olla vajalik ka antipüreetikumide kasutamine).

AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga, kliinilistest uuringutest on üle 60-aastaste täiskasvanute kohta piiratud andmed ning või kliinilistest uuringutest üle 80-aastaste täiskasvanute kohta väga piiratud andmed.

Arepanrix'i vahetatavuse kohta teiste H1N1 vaktsiinidega puuduvad ohutuse, immunogeensuse või efektiivsuse andmed.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Andmed, mis on saadud AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga koosmanustamisel adjuveerimata sesoonse gripi vaktsiiniga (Fluarix, purustatud viirusega vaktsiin) tervetele täiskasvanutele vanuses üle 60 aasta, ei viita AS03

sisaldava vaktsiini, mis sisaldab H1N1v tüvest tuletatud HA immuunvastuse märkimisväärtetele muutustele. Immuunvastus Fluarix'ile oli rahuldav.

Koosmanustamist ei seostatud lokaalsete või süsteemsete reaktsioonide suurema esinemisega võrreldes ainult AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab H1N1v tüvest tuletatud HA manustamisega. Seetõttu andmed näitavad, et võib manustada koos sesoonse gripi adjuveerimata vaktsiinidega (süstet tuleb teha eri jäsemetesse).

Mitte-adjuveeritud sesoonse gripivaktsiini (Fluarix, purustatud viiruse vaktsiin) manustamisest tervetele üle 60-aastastele täiskasvanutele 3 nädalat enne vaktsiini annust AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga, saadud andmete järgi ei mõjuta see AS03 sisaldava vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest, poolt tekitatavat immuunvastust.

Seega andmed näitavad, et Arepanrix'i võib manustada 3 nädalat pärast mitte-adjuveeritud sesoonse gripivaktsiini manustamist.

Puuduvad andmed Arepanrix'i manustamise kohta üheaegselt teiste vaktsiinidega.

Kui kaalutakse vaktsiinide üheaegset manustamist, tuleb preparaadid manustada erinevatesse jäsemetesse. Sellisel juhul võivad kõrvaltoimed olla tugevamad.

Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel võib immuunvastus olla langenud.

Gripivaktsiini manustamise järgselt võib täheldada ELISA testi valepositiivseid tulemusi inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübi (HIV-1), C-hepatiidi viiruse ja eriti HTLV-1 antikehade määramisel. Sellistel juhtudel jääb Western Blot test negatiivseks. Ajutine valepositiivne tulemus võib olla tingitud vaktsiini suhtes tekkivast IgM vastusest.

4.6 Rasedus ja imetamine

Puuduvad andmed Arepanrix'i kasutamise kohta raseduse ajal. Andmed, mis on saadud naiste kohta, keda on vaktsineeritud erinevate mitteadjuveeritud hooajaliste vaktsiinidega ei viita vääringutele või loote või vastsündinu toksilisusele.

Loomuuringud Arepanrix'i ei näita reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

Kui peetakse vajalikuks, võib Arepanrix'i kasutamist raseduse ajal kaaluda, võttes arvesse ametlikke soovitusi.

Arepanrix'i võib kasutada imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned kõrvaltoimed, mis on toodud lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“, võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

- Kliinilised uuringud

Teatatud kõrvaltoimed on järjestatud vastavalt esinemissagedusele:

Väga sage ($\geq 1/10$)

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

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

Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Kliinilistes uuringutes on hinnatud allpool loetletud kõrvalnähtude esinemissagedust ligikaudu 4500-l üle 18-aastaselt ja vanemal isikul, kellele manustati Arepanrix'i versiooni, mis sisaldab 3,75 mikrogrammi HA, mis on tuletatud A/Indonesia/5/2005 (H5N1) tüvest..

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: lümfadenopaatia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Aeg-ajalt: pearinglus, paresteesia

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: hingeldus

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhulahtisus

Aeg-ajalt: kõhuvalu, oksendamine, düspepsia, ebamugavustunne maos

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: higistamine

Aeg-ajalt: sügelus, lööve

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused

Väga sage: liigesvalu, lihasvalud

Aeg-ajalt: seljavalu, lihas-skeleti jäikus, kaelavalu, lihasspasmid, jäsemevalu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: valu süstekohas, väsimus

Sage: süstekoha punetus, turse, palavik, külmavärinad, külmavärinad

Aeg-ajalt: süstekoha reaktsioonid (verevalumi teke, induratsioon, sügelus, kuumatunne), astenia, rindkerevalu, halb enesetunne, halb enesetunne

Täiendavad andmed on saadud kliinilistest uuringutest erinevatest vanusegruppidest tervete isikutega alates vanuses 6 kuud ja vanemad, kes on saanud AS03 sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga. Saadud on järgmised andmed:

Täiskasvanud

Kliinilises uuringus hinnati AS03 sisaldava vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga esimese 0,5 ml annuse reaktogeensust tervetel täiskasvanutel vanuses 18...60 (N=120) ja üle 60-aastastel (N=120). Mõlemas vanusegrupis oli kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, v.a punetus (seda esines sagedamini üle 60-aastaste vanusegrupis) ja külmavärinad ning higistamine (mis olid sagedasemad 18...80-aastaste vanusegrupis).

Teises kliinilises uuringus hinnati reaktogeensust tervetel täiskasvanutel vanuses 18...60 aastat, kes said kaks 0,5 ml annust (21 päevase vahega) AS03 sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga, võrreldes esimese annusega olid pärast teist annust suurema esinemissagedusega väljendunud üldised sümptomid (nagu väsimus, peavalu, artralgia, külmavärinad, higistamine ja palavik).

10...17-aastased lapsed

Ühes kliinilises uuringus hinnati reaktogeensust 10...17-aastastel lastel, kes said AS03 sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga kaks 0,5 ml annust (21 päevaste vahedega), pärast teist annust ei täheldatud reaktogeensuse tõusu, võrreldes esimese annusega. Seedetrakti sümptomeid ja külmavärsinaid teatati sagedamini võrreldes nende sagedustega, mida on teatatud uuringutest AS03 sisaldava vaktsiiniga, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga.

Lapsed vanuses 3...9 aastat

Kliinilises uuringus hinnati reaktogeensust 3...5 ja 6...9-aastastel lastel, kes said ühekordselt pool täiskasvanu annust (st 0,25 ml) AS03 sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga, kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud allolevas tabelis:

Kõrvaltoime	3...5-aastased	6...9-aastased
Valu	60.0%	63.1%
Punetus	26.7%	23.1%
Turse	21.7%	23.1%
Külmavärinad	13.3%	10.8%
Higistamine	10.0%	6.2%
Palavik >38°C	10.0%	4.6%
Palavik >39°C	1.7%	0.0%
Kõhulahtisus	5.0%	AP
Uimasus	23.3%	AP
Ärrituvus	20.0%	AP
Isu puudus	20.0%	AP
Artralgia	AP	15.4%
Müalgia	AP	16.9%
Väsimus	AP	27.7%
Seedetrakti nähud	AP	13.8%
Peavalu	AP	21.5%

AP=andmed puuduvad

Praeguseks ei ole 3...9-aastastel lastel AS03 sisaldava vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga teise poole täiskasvanu annuse (st 0,25 ml) järgse reaktogeensuse kohta veel andmed saadaval. Kuid ühe kliinilises uuringus, kus hinnati 3...9-aastaste laste reaktogeensust pärast kahte täiskasvanu annuse (st 0,5 ml) AS03 sisaldava vaktsiini manustamist, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga saamist (21-päevaste vahedega), täheldati süstekohareaktsioonide ja üldise sümptomaatika suurenenud esinemissagedust pärast teist annust võrreldes esimese annusega.

Lapsed vanuses 6...35 kuud

Kliinilises uuringus, kus hinnati reaktogeensust 6 kuni 35 kuu vanustel lastel, kes said kaks korda AS03 sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga pool täiskasvanu annusest (st 0,25 ml 21-päevase vahega), suurenes pärast teist süstekoha reaktsioonide ning üldiste sümptomite esinemissagedus võrreldes esimese annusega, eriti kaenlaaluse temperatuuri määr ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Üldine kõrvaltoimete esinemissagedus annuse kohta on toodud tabelis:

Kõrvaltoime	Pärast 1. annust	Pärast 2. annust
Valu	31,4%	41,2%
Punetus	19,6%	29,4%

Turse	15,7%	23,5%
Palavik($\geq 38^{\circ}\text{C}$), kaenlaalune	5,9%	43,1%
Palavik ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), kaenlaalune	0,0%	3,9%
Uimasus	7,8%	35,3%
Ärrituvus	21,6%	37,3%
Isu puudus	9,8%	39,2%

Teises kliinilises uuringus, kus reaktogeensust hinnati tervetel täiskasvanutel vanuses 18...60 aastat, kes said ühe annuse kas Arepanrix'i (H1N1) (N=167) või AS03 sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga (N=167), oli kõrvaltoimete esinemissagedus kahe grupi vahel sarnane.

- Müügiloo saamise järgsed andmed

AS03 sisaldav vaktsiin, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga

Lisaks kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetele on AS03 sisaldava vaktsiini kohta, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga turustamisjärgselt teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Immuunsüsteemi häired
Anafülaksia, allergilised reaktsioonid

Närvisüsteemi häired:
Febriilsed krambid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Angioödeem, generaliseerunud nahareaktsioonid, urtikaaria

Interpandeemilised trivalentset vaktsiinid

Interpandeemiliste kolmevalentsete vaktsiinide turustamisjärgsel vaatlusel on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

Härv:
Neuralgia, mööduv trombotsütopeenia.

Väga harv:
Mööduva neeruhaaratusega vaskuliit.
Neuroloogilised häired, nagu entsefalomüeliit, neuriit ja Guillain Barré sündroom.

Vaktsiin sisaldab säilitusainena tiomersaali (orgaaniline elavhõbedaühend), mistõttu võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: gripivaktsiinid, ATC-kood: J07BB02.

Käesolev ravim on saanud nõ „tingimusliku“ müügiloo. See tähendab seda, et sellele ravimile oodatakse täiendavaid andmeid. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab uue informatsiooni selle ravimi kohta üle regulaarselt ja käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte kaasajastatakse vajadusel.

Kliiniline uuring Arepanrix'iga (H1N1) annab piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast ühe annuse manustamist tervetele täiskasvanutele vanuses 18-60 aastat.

AS03 sisaldava vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga kliinilistest uuringutest on käesoleval ajal saadaolevad andmed järgmised:

- piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast ühe annuse manustamist tervetele täiskasvanutele vanuses 18...79 aastat.
- piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud pärast 2 annuse manustamist tervetele täiskasvanutele vanuses 18...60 aastat.
- väga piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast ühe 0,25 ml või 0,5 ml annuse manustamist tervetele täiskasvanutele vanuses üle 80 aasta.
- piiratud immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast (ühe 0,25 ml või 0,5 ml annuse manustamist tervetele lastele vanuses 10...17-aastat.
- piiratud ohutuse andmed, mis on saadud 0,25 ml või kahe 0,5 ml annuse manustamist tervetele lastele vanuses 10...17 aastat.
- väga piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast täiskasvanu annusest poole (st 0,25 ml) ühekordset manustamist tervetele lastele vanuses 3...9 aastat
- väga piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast täiskasvanu annusest poole (st 0,25 ml) ühekordset manustamist tervetele lastele vanuses 6...35 kuud.

Kliinilistest uuringutest Arepanrix'i versiooniga, mis sisaldab 3,75 µg HA, mis on tuletatud A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tüvest, on saadud ohutuse ja immunogeensuse andmed tervetel täiskasvanutel, sh eakatel.

Immuunvastus Arepanrix'ile (H1N1) täiskasvanutel vanuses 18...60:

Kliinilistes uuringutes, kus hinnati immunogeensust tervetel 18...60-aastastel tervetel isikutel, kes said kas Arepanrix'i (H1N1) (N=167) või AS03 sisaldavat vaktsiini, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga (N=167), oli anti-HA antikehade vastus 21 päeva pärast esimest annust:

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus	
	Arepanrix (H1N1) N=164)	AS03 sisaldavale vaktsiinile, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga N=164
Seroprotektsiooni määr ¹	100%	97.6%
Serokonversiooni määr ²	97.6%	93.9%
Serokonversiooni faktor ³	41.5	32.0

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaktsineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaktsineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaktsineerimist olid seroposiitivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

Immuunvastus AS03 sisaldavale vaktsiinile, mis sisaldab HA, mis on tuletatud H1N1v tüvest ja toodetud erineva tootmisprotsessiga:

Täiskasvanud 18...60-aastased

Kahes kliinilises uuringus (D-Pan H1N1-007 ja D-Pan H1N1-008), milles hinnati immunogeensust tervetel isikutel vanuses 18-60 aastat, olid anti-HA antikehade vastused järgmised:

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 päeva pärast 1. annust		21 päeva pärast 2. annust		21 päeva pärast esimest annust	
	Isikute koguarv N=60 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=37 [95% CI]	Isikute koguarv N=59 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=37 [95% CI]	Isikute koguarv N=120 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=76 [95% CI]
Seroprotektsiooni määr ¹	100% [94.0;100]	100% [90.5;100]	100% [93.9;100]	100% [90.5;100]	97.5% [92.9;99.5]	96.1% [88.9;99.2]
Serokonversiooni määr ²	98.3% [91.1;100]	100% [90.5;100]	98.3% [90.9;100]	100% [90.5;100]	95.0% [89.4;98.1]	96.1% [88.9;99.2]
Serokonversiooni faktor ³	38.1	47.0	72.9	113.3	42.15 [33.43;53.16]	50.73 [37.84;68.02]

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemagglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaktsineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaktsineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaktsineerimist olid seroposiitivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

Eakad (>60 aasta)

Uuringus D-Pan H1N1-008 hinnati ka immunogeensust, tervetel isikutel (N=120) vanuses >60 aasta (stratifitseeritud vanusevahemikes 61 kuni 70, 71 kuni 80 ja >80 aasta). Anti-HA antikehade vastused 21 päeva pärast esimest annust olid järgmised:

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus					
	61...70-aastased		71...80-aastased		>80-aastased	
	Isikute koguarv N=75 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=43 [95% CI]	Isikute koguarv N=40 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=23 [95% CI]	Isikute koguarv N=5 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=3 [95% CI]
Seroprotektsiooni määr ¹	88.0% [78.4;94.4]	81.4% [66.6;91.6]	87.5% [73.2;95.8]	82.6% [61.2;95.0]	80.0% [28.4;99.5]	66.7% [9.4;99.2]
Serokonversiooni määr ²	80.0% [69.2;88.4]	81.4% [66.6;91.6]	77.5% [61.5;89.2]	82.6% [61.2;95.0]	80.0% [28.4;99.5]	66.7% [9.4;99.2]
Serokonversiooni faktor ³	13.49 [9.24;21.05]	20.3 [13.94;28.78]	13.5 [8.6;21.1]	20.67 [11.58;36.88]	18.4 [4.3;78.1]	17.95 [0.55;582.25]

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemagglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaktsineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaktsineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaktsineerimist olid seropositiivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

Lapsed vanuses 10...17 aastat

Ühes kliinilises uuringus hinnati terve täiskasvanute annuse immunogeensust tervetel lastel vanuses 10...17 aastat). Anti-HA antikehade vastused 21 päeva pärast esimest annust olid järgmised:

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus	
	Isikute koguarv N=97 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=61 [95% CI]
Seroprotektsiooni määr ¹	100% [96.3;100]	100% [94.1;100]
Serokonversiooni määr ²	96.9% [91.2;99.4]	100% [94.1;100]
Serokonversiooni faktor ³	69.0 [52.9;68.4]	95.8 [78.0;117.7]

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaktsineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaktsineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaktsineerimist olid seropositiivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

Lapsed vanuses 3...9 aastat

Ühes kliinilises uuringus said 3...9-aastased lapsed pool täiskasvanu annust (0.25 ml) AS03- adjuveeritud vaktsiini sisaldusega 3,75 µg HA-d tuletatud tüvest A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane. Anti-HA antikehade vastused 21 päeva pärast esimest annust olid järgmised:

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus			
	3...5-aastased		6...9-aastased	
	Isikute koguarv N=30 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=27 [95% CI]	Isikute koguarv N=30 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=29 [95% CI]
Seroprotektsiooni määr ¹	100% [88.4;100]	100% [87.2;100]	100% [88.4;100]	100% [88.1;100]
Serokonversiooni määr ²	100% [88.4;100]	100% [87.2;100]	100% [88.4;100]	100% [88.1;100]
Serokonversiooni faktor ³	32.4 [25.4;41.2]	36.4 [29.1;45.4]	36.3 [28.0;47.2]	37.4 [28.7;48.7]

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaktsineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaktsineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaktsineerimist olid seropositiivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

Lapsed vanuses 6...35 kuud

Ühes teises kliinilises uuringus hinnati immunogeensust 6...35 kuu vanustel tervetel lastel (stratifitseeritud vanusevahemikes 6 kuni 11, 12 kuni 23 ja 24...35 kuud), kellele manustati pool täiskasvanu annusest. Anti-HA antikehade vastused 21 päeva pärast esimest pooles suuruses annust (st 1,9 µg HA ja pool adjuvandi AS03 kogusest 0,25 ml-s) olid järgmised:

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus						
	6...11 kuud			12...23 kuud		24...35 kuud	
	Pärast 1. annust	Pärast 2. annust	Pärast 1. annust	Pärast 1. annust	Pärast 2. annust	Pärast 1. annust	Pärast 2. annust
	Isikute koguarv [95% CI]		Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist [95% CI]	Isikute koguarv [95% CI]		Isikute koguarv [95% CI]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Seroprotektsiooni määr ¹	100% [80.5; 100]	100% [80.5; 100]	100% [76.8;100]	100% [80.5; 100]	100% [79.4; 100]	100% [79.4; 100]	100% [80.5; 100]
Serokonversiooni määr ²	94.1% [71.3; 99.9]	100% [80.5; 100]	100% [76.8;100]	100% [80.5; 100]	100% [79.4; 100]	100% [79.4; 100]	100% [80.5; 100]
Serokonversiooni faktor ³	44.4 [24.1; 81.5]	221.9 [102.6; 480.2]	70.67 [51.91; 96.20]	76.9 [55.7; 106.1]	378.0 [282.0; 506.7]	53.8 [40.7; 71.1]	409.1 [320.7; 521.9]

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemagglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaktsineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaktsineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaktsineerimist olid seroposiitvused ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

⁴ kõik isikud olid enne vaktsineerimist seronegatiivsed.

Hemagglutinatsiooni pärssimise (HI) tiitri $\geq 1:40$ kliiniline tähtsus lastel ei ole teada.

36 isiku analüüs 6...35-kuuste isikute alagrupis näitas, et 21 päeva pärast esimest annust esines 80,6%-l seerumis 4-kordne neutraliseerivate antikehade tiitri tõus (66,7 % 12-l isikul vanuses 6...11 kuud, 91,7 % 12-l isikul vanuses 12...23 kuud ja 83,3 % 12-l isikul vanuses 24...35 kuud).

Immuunvastus Arepanrix versioonile, mis sisaldab 3,75 µg HA tuletatud A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Kolmes kliinilises uuringus hinnati Arepanrix'i versiooni immunogeensust, mis sisaldab 3,75 µg HA tuletatud A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tüvest isikutel alates 18 eluaastast ja vanematel pärast skeemi järgi 0. ja 21. päeval manustamist.

Järeluuringus oli anti-hemagglutiniini (anti-HA) antikehade vastused 21 päeva ja 6 kuud pärast teist annust järgmised:

anti-HA antikeha	Immuunvastus A/Indonesia/5/2005	
	18-60 years	>60 years

	Day 42 N=1,488	Day 180 N=353	Day 42 N=479	Day 180 N=104
Seroprotektsiooni määr ¹	91%	62%	76.8%	63.5%
Serokonversiooni määr ²	91%	62%	76.4%	62.5%
Serokonversiooni faktor ³	51.4	7.4	17.2	7.8

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaktsineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaktsineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaktsineerimist olid seroposiitiivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

21 päeva pärast teist annust, oli seerumi neutraliseerivate antikehade tiiter tõusnud 4 korda A/Indonesia/5/2005 suhtes 94,4% 18...60-aastastest isikutest ja 80,4% üle 60-aastastest isikutest.

Ühes teises uuringus oli anti-hemaglutiniini (anti-HA) antikehade vastused 18...64-aastastel isikutel järgmised:

anti-HA antikeha	Immuunvastus A/Indonesia/5/2005		
	Day 21 N=145	Day 42 N=145	Day 180 N=141
Seroprotektsiooni määr ¹	42.1%	97.2%	54.6%
Serokonversiooni määr ²	42.1%	97.2%	54.6%
Serokonversiooni faktor ³	4.5	92.9	5.6

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaktsineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaktsineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaktsineerimist olid seroposiitiivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

21 päeva pärast teist annust, oli seerumi neutraliseerivate antikehade tiiter tõusnud 4 korda A/Indonesia/5/2005 suhtes 76,6% isikutest ja 42 päeval 21, 97,9% ja 180. päeval 91,5% isikutest.

Ristreaktsioonivõime immuunvastusele Arepanrix'i versiooniga, mis sisaldab 3,75 µg HA, tuletatud A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tüvest:

Jätku-uuringus saadi 4-kordne seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri tõus A/Vietnam/1194/2004 suhtes, 42. päeval 65,5% isikutes vanuses 18...60 aastat ja 24,1% üle 60-aastastest isikutest.

Ühes teises kliinilises uuringus kus hinnati anti-HA vastust A/Vietnam/1194/2004 suhtes, saadi Arepanrix'i, mis sisaldas 3.75 µg HA tuletatud A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tüvest manustamisel järgmised tulemused:

anti-HA antikeha	Immuunvastus A/Vietnam/1194/2004		
	21. päev N=145	42. päev N=145	180. päev N=141
Seroprotektsiooni määr ¹	15.2%	64.1%	10.6%
Serokonversiooni määr ²	13.1%	62.1%	9.2%
Serokonversiooni faktor ³	1.9	7.6	1.7

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga $\geq 1:40$;

² serokonversiooni määr: isikute hulk, kes enne vaksineerimist olid seronegatiivsed ning kellel pärast vaksineerimist oli kaitsvate antikehade tiiter $\geq 1:40$, või kes enne vaksineerimist olid seroposiitivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaksineerimisjärgse ja vaksineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

Seerumi neutraliseerivate antikehade tiiter A/Vietnam/1194/2004 suhtes oli tõusnud 4 korda 21. päeval 44.7% isikutest, 42. päeval 53.2% isikutest 180. päeval 38.3% isikutest.

Informatsioon mitte-kliinilistest uuringutest:

Vaktsiini võimet indutseerida kaitset homologsete ja heteroloogsete vaktsiini tüve variantide suhtes hinnati mitte-kliinilises mudelis A/Indonesia/05/05 (H5N1), kasutades tuhkrude kokkupuute mudelit.

- Kokkupuute homologse pandeemilise H5N1 tüvega (A/Indonesia/5/05)

Igas protektsiooni eksperimendis manustati kuuest tuhkrust koosnevale grupile lihasesiseselt AS03 adjuveeritud vaktsiini kandidaati, mis sisaldas kolme erinevat annust H5N1 antigeeni (7,5, 3,8 ja 1,9 μg HA antigeeni). Kontrollgrupi tuhkrud immuniseeriti kas ainult adjuvandiga ja mitte-adjuveeritud vaktsiiniga (7,5 μg HA)

Kontrollgrupi tuhkrud, keda immuniseeriti mitte-adjuveeritud H5N1 gripi vaktsiiniga ei olnud kaitstud surmade eest ning neil oli kopsuviiruse raskus ja levik ülemistesse hingamisteedesse sarnane nende tuhkrutega, keda immuniseeriti ainult adjuvandiga.

Vastupidiselt H5N1 antigeen koos AS03 adjuvandiga annuste kombineeritud vahemikus ei olnud võimeline tekitama kaitset suuremuse vastu ning vähendama kopsuviiruse raskust ja levikut pärast homologse metsikut tüüpi H5N1 viiruse intratracheaalset levikut. Seroloogiline testimine näitas otsest korrelatsiooni vaktsiini indutseeritud HI ja neutraliseerivate antikehade tiitri vahel protekteeritud loomadel võrreldes antigeeni ja adjuvandi kontrollidega.

- Kokkupuute heteroloogse pandeemilise H5N1 tüvega (A/Hong Kong/156/97)

Selles protektsiooni eksperimendis manustati tuhkrutele (kuuest tuhkrust koosnevale grupile) lihasesiseselt AS03 adjuveeritud vaktsiini kandidaati, mis sisaldas kolme erinevat annust H5N1 antigeeni (3,75, 1,5, 0,6 ja 0,24 μg HA antigeeni).

Lisaks immuniseeriti ühte 6 tuhkrust koosnevat gruppi vaktsiini kandidaadiga, mis sisaldab 3,75 μg H5N1 + täisannust AS03 ja ühe kontrollgrupi tuhkrud immuniseeriti mitteadjuveeritud vaktsiiniga (3,75 mikrogrammi HA). Selle heteroloogse võimalusega uuringu tulemused näitasid, et adjuveeritud kandidaadiga saadi 80,7...100% protektsioon võrreldes 43% protektsiooniga mitteadjuveeritud vaktsiini grupis, mis näitab AS03 adjuveerituse kasulikkust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda ja kroonilise toksilisuse, lokaalse taluvuse, emaslooma fertiilsuse, embrüo/loote ja postnataalse toksilisuse (kuni laktatsiooni perioodi lõpuni) konventsionaalsetes uuringutes, kus kasutati Arepanrix'i versiooni, mis sisaldab 3,75 μg HA tuletatud A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tüvega mudelvaktsiini, saadud mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suspensiooni viaal:

Tiomersaal

Naatriumkloriid (NaCl)

Dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4)

Kaaliumdivesinikfosfaat (KH_2PO_4)

Kaaliumkloriid (KCl)

Süstevesi

Emulsiooni viaal:

Naatriumkloriid (NaCl)

Dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4)

Kaaliumdivesinikfosfaat (KH_2PO_4)

Kaaliumkloriid (KCl)

Süstevesi

Adjuvandid vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast segamist tuleb vaktsiin ära kasutada 24 tunni jooksul. Keemilist ja füüsikalist kasutamisaegset stabiilsust on demonstreeritud 24 tundi temperatuuril 24°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks pakend sisaldab:

- ühte pakendit, mis sisaldab 50 (butüülkummist) korgiga viaali (I tüüpi klaas) 2,5 ml suspensiooniga (10 x 0,25 ml annust).
- kahte pakendit, mis sisaldavad 25 (butüülkummist) korgiga viaali (I tüüpi klaas) 2,5 ml emulsiooniga (10 x 0,25 ml annust).

Ühe suspensiooni viaali (2,5 ml) ja ühe emulsiooni viaali (2,5 ml) segamisel saadav kogus vastab 10 vaktsiiniannusele (5 ml).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Arepanrix koosneb kahest konteinerist:

Viaal A: mitmeannuseline viaal antigeeniga (suspensioon),

Viaal B: mitmeannuseline viaal adjuvandiga (emulsioon).

Enne manustamist tuleb kaks komponenti omavahel segada.

Juhised vaktsiini segamiseks ja manustamiseks:

1. Enne kahe komponendi segamist peavad emulsioon ja suspensioon saavutama toatemperatuuri, Suspensiooni viaalis võib olla valkjat sadet, see sade on suspensiooni tavalise füsioloogilise välimuse juurde kuuluv. Kaasasolev emulsioon on valkja värvusega.

2. Neid tuleb loksutada ja visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise (muu kui valge sade, mis eespool on kirjeldatud) ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes. Nende esinemisel tuleb vaktsiin ära visata.
3. Vaktsiini segamiseks võtta emulsiooni sisaldava viaali (viaal B) sisu süstlasse ja lisada see suspensiooni viaali (viaal A).
4. Pärast emulsiooni lisamist suspensioonile tuleb segu hoolikalt loksutada. Segatud vaktsiin on valkjas emulsioon. Juhul kui esineb teisi variante, tuleb vaktsiin ära visata.
5. Pärast segamist vastab Arepanrix'i kogus viaalis (5 ml) 10 vaktsiiniannusele.
6. Enne igakordset manustamist tuleb viaali hoolikalt loksutada.
7. Enne süstimist tuleb süstlasse võtta üks vaktsiiniannus (0,5 ml).
8. Selleks kasutatud nõel tuleb vahetada nõela vastu, mis sobib vaktsiini lihasesiseseks süstimiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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