

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Focetria süstesuspensioon süstelis

Pandeemilise gripi vaktsiin (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvest:

A/California/7/2009 (H1N1)v sarnane tüvi (X-181) 7,5 mikrogrammi** 0,5 ml annuse kohta

* kasvatatud kanamunades

** väljendatud hemaglutiniini mikrogrammides

Adjuvant MF59C.1 sisaldab:

skvaleeni	9,75 milligrammi
polüsorbaati 80	1,175 milligrammi
sorbitaantrioleati	1,175 milligrammi

Vaktsiin vastab WHO soovitudele ja EL-i otsusele pandeemia korral.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstelis.

Piimjasvalge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Pandeemilise gripi vaktsiini tuleb kasutada vastavalt kehtivatele juhisteile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamissoovituste puhul on arvestatud olemasolevaid andmeid käimasolevatest kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kellest enamusele manustati Focetria (H1N1) üksikannus ja kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kellele manustati kaks annust Focetria versiooni, mis sisaldab A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest tuletatud HA-d.

Mõnedes vanusegruppides on ühe või mõlema Focetria versiooni kohta andmed kas puudulikud (täiskasvanud vanuses üle 60 aasta) või puuduvad (lapsed vanuses alla 6 kuu), nagu on täpsustatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Annustamine:

Täiskasvanud (18...60 aastased)

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Kliinilistest uuringutest pärinevad immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Focetria (H1N1) manustamist, viitavad, et üksikannus võib olla piisav. Kui manustatakse teine annus, siis peab esimese ja teise annuse vahel olema vähemalt kolme nädala pikkune intervall.

Eakad (>60 aastat):

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Teine vaktsiiniannus tuleks anda pärast vähemalt kolme nädala pikkust intervalli. Vt lõik 5.1.

Lapsed ja noorukid vanuses 9 kuni 17 aastat:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Kliinilistest uuringutest pärinevad immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Focetria (H1N1) manustamist, viitavad, et üksikannus võib olla piisav. Kui manustatakse teine annus, peab esimese ja teise annuse vahel olema vähemalt kolme nädala pikkune intervall.

Lapsed vanuses 3...8 aastat:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Immunogeensuse andmed viitavad, et kolme nädala pikkuse intervalli järgselt manustatud teine 0,5 ml annus edendab immuunvastust veelgi. Teise annuse kasutamisel tuleb arvesse võtta lõigus 5.1 ära toodud informatsiooni.

Lapsed vanuses 6...35 kuud:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Teine vaktsiiniannus tuleks anda pärast vähemalt kolme nädala pikkust intervalli.

Alla 6 kuu vanused lapsed:

Seda vanuserühma vaktsineerida praegu ei soovitata.

Soovitav on Focetria esimese annuse saanud isikutel vaktsineerimine Focetria'ga lõpule viia (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Immuniseerimine toimub intramuskulaarse süstimisena eelistatavalt deltalihasesse või anterolateralselt reide (sõltuvalt lihasmassist).

4.3 Vastunäidustused

Varem esinenud anafülaktiline (st eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisaine või jääkide jälgede suhtes (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiin ja neomütsiinsulfaat, formaldehüüd ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid (CTAB)). Kui vaktsineerimist peetakse vajalikuks, peavad elustamisvahendid vajadusel olema kohe käepärast.

Vt lõik 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus (muul kujul kui anafülaktiline reaktsioon) toimeaine, ükskõik millise abiaine ja jääkainete suhtes (muna- ja

kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiin ja neomütsiinsulfaat, formaldehüüd ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid (CTAB)).

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral olema kiiresti kättesaadav vastav meditsiiniline abi ja järelevalve.

Kui pandeemiline olukord võimaldab, siis tuleks palavikuga kulgeva haiguse või ägeda infektsiooniga patsientidel lükata immuniseerimine edasi.

Focetria ei tohi mingil juhul manustada intravaskulaarselt.

Focetria subkutaanse manustamise kohta andmed puuduvad. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad kaaluma vaktsiini manustamise kasu ja võimalikke riske isikutel, kes kannatavad trombotsütopeenias või muu veritsushäire all, mis vastunäidustavad intramuskulaarse injektsiooni, välja arvatud juhul, mil võimalik kasu ületab veritsemise riski.

Endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientide immuunvastus võib olla ebapiisav.

Mitte kõikidel vaktsineeritavatel ei teki immuunvastust (vt lõik 5.1).

Juhul, kui teise annuse manustamine on vajalik, tuleb pidada silmas seda, et ohutusalasid, immunogeensusega või efektiivsusega seotud andmeid ei ole, mis toetaksid Focetria asendatavust teiste H1N1 pandeemiavaktsiinidega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Focetria (H1N1) vaktsiini võib manustada koos mitteadjuveeritud sesoonse gripiviiruse vaktsiiniga. Mitteadjuveeritud sesoonse gripiviiruse alamühiku ja Focetria (H1N1) vaktsiinide samaaegsel manustamisel tervetele täiskasvanutele vanuses 18...60 aastat ei esinenud olemasolevate andmete põhjal takistusi immuunvastuse tekkimisel Focetria suhtes. Immuunvastus sesoonsetele antigeenidele oli rahuldav. Võrreldes Focetria eraldi manustamisega, paiksete ega süsteemsete reaktsioonide esinemissagedus koosmanustamisel ei suurenenud. Samad uuringud demonstreerisid, et täiskasvanutele ja eakatele eelnevalt manustatud adjuveeritud või adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiin ei takista immuunvastuse tekkimist Focetria suhtes. Seega võib nende andmete põhjal järeldada, et Focetria võib manustada koos adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinidega (injektsioonid tuleb teha erinevatesse jäsemetesse),

Puuduvad andmed Focetria koostoimete kohta teiste vaktsiinidega.

Kui kaalutakse samaaegset vaktsineerimist mõne teise vaktsiiniga, tuleb immuniseerimine teostada erinevatel jäsemetel. Tuleb võtta arvesse, et kõrvaltoimed võivad intensiivistuda.

Gripi vastu vaktsineerimise järgselt võib saada valepositiivseid tulemusi seroloogilistes uuringutes, kus inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV1), C-hepatiidi ja eriti HTLV1 vastaste antikehade määramiseks kasutatakse ELISA meetodit. Sellistel juhtudel on Western Bloti meetodi tulemus negatiivne. Need ajutised valepositiivsed tulemused võivad olla tingitud IgM produktsioonist immuunvastusena vaktsiinile.

4.6 Rasedus ja imetamine

Focetria kasutamise kohta rasedatel ei ole praegu andmeid. Andmed rasedate vaktsineerimise kohta teiste sesoonsete mitteadjuveeritud inaktiveeritud vaktsiinidega ei näita väärendite tekke ega lootel või vastsündinul avalduva toksilisuse riski.

Loomkatse H5N1 mudelvaktsiiniga (*mock-up*-vaktsiiniga) ei viidanud reproduktiivsele toksilisusele (vt lõik 5.3).

Focetria kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui seda peetakse ametlike soovitude kohaselt vajalikuks.

Imetamise ajal võib Focetria't manustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed” mainitud kõrvaltoimed võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

- Kliinilised uuringud

Kõrvaltoimed loetletakse järgmiste esinemissageduste põhjal:

väga sage ($\geq 1/10$)

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

aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)

väga harv ($< 1/10\,000$)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Täiskasvanud ja eakad

Kestvas kliinilises uurimuses rakendati 131 täiskasvanule ja 123 eakale kahte annust 7,5 µg Focetria (H1N1) pandeemiavaktsiini. Focetria ohutusprofiil oli sarnane H5N1 mudelvaktsiinide omadega. Enamus reaktsioone olid oma iseloomult kerged ja kestsid lühikest aega. Üle 60 aastastel jälgitud sümptomite esinevus oli 18...60 aastaste isikutega võrreldes üldiselt madalam.

Väga sage: valu, induratsioon ja erüteem, müalgia, peavalu, higistamine, haiglane enesetunne ja väsimus.

Erinevate preparaatidega (H5N3, H9N2 ja H5N1) läbi viidud kliinilistes uuringutes rakendati ligikaudu 3400 subjektile mudelvaktsiine.

Enamik reaktsioonidest olid oma iseloomult kerged, lühikese kestusega ja sarnased nendele, mida täheldati tavaliste sesoonsete gripivaktsiinide manustamise korral. Üldiselt nõustutakse, et vaktsiini abiaine immunogeensust suurendav toime on seotud veidi sagedamate paiksete reaktsioonide esinemisega (peamiselt kerge valu) võrreldes tavaliste mitteadjuveeritud gripivaktsiinidega. Pärast teistkordset vaktsineerimist esines esimese korraga võrreldes kõrvaltoimeid harvem.

Kliinilistes uuringutes mudelvaktsiiniga (lisateavet mudelvaktsiinide ja Focetria kohta vt lõik 5.1) esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool.

Üle 60-aastastel isikutel täheldatud sümptomite esinemissagedus oli madalam kui 18...60-aastastel isikutel.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Harv: krampid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: higistamine

Aeg-ajalt: nõgestõbi

Harv: silmade paistetus

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused

Väga sage: müalgia

Sage: artralgia

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha paistetus, süstekoha valu, süstekoha kõvastumine, süstekoha punetus, väsimus, haiglane olek ja värisemine

Sage: süstekoha ekhümoos ja palavik

Aeg-ajalt: gripisarnane haiglane olek

Harv: anafülaksia

Tavalised reaktsioonid kaovad tavaliselt 1...2 päeva jooksul ilma ravita.

6-kuused kuni 17-aastased lapsed ja noorukid

Kliinilised uuringud Focetriaga (H1N1)

Esimese ja teise annuse järgsed ohutuselased andmed lastel ja noorukitel viitavad H5N1 mudelvaktsiini formulatsiooniga võrreldavale ohutusprofiilile.

Kaheksakümne seitsmelt 7, 5 µg formulatsiooni saanud 3...8 aasta vanuselt lapselt ja üheksakümne viielt 7, 5 µg formulatsiooni saanud lapselt ja noorukilt, vanuses 9...17 aastat, kogutud andmete põhjal esines esimesele vaktsineerimisele järgneval nädalal järgmisi kõrvaltoimeid:

	1. süst	2. süst
Lapsed (3 kuni 8 aastat)	N = 87	N = 85
Mistahes kõrvaltoimed	67%	61%
Lokaalne	56%	49%
Süsteemne	32%	31%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Muud kõrvaltoimed	13%	15%
Noorukid (9 kuni 17 aastat)	N = 95	N = 94
Mistahes kõrvaltoimed	67%	55%
Lokaalne	60%	49%
Süsteemne	38%	26%

Palavik $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}/\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}/\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Muud kõrvaltoimed	11%	9%

Lastelt ja noorukitelt, vanuses 3...17 aastat, kogutud andmed viitavad kergele reaktogeensuse langusele pärast teist annust, kusjuures palaviku tõusu ei täheldatud.

Lastel ja noorukitel, vanuses 3...17 aastat, väga sageli esinevad reaktsioonid:
Valu, kõvastumine ja punetus, haiglane olek, lihasvalu, peavalu ja väsimus.

Kaheksakümne ühelt 7,5 µg formulatsiooni saanud lapselt, vanuses 12...35 kuud, kogutud andmete põhjal esines esimesele vaktsineerimisele järgneval nädalal 68% isikutest vähemalt üks mistahes kõrvaltoime. 49% isikutest esines paikseid reaktsioone süstekohal ja 53% isikutest esines süsteemseid reaktsioone.

Lastel, vanuses 12...35 kuud, väga sageli esinevad reaktsioonid:
Tundlikkus, kõvastumine ja punetus, ärrituvus, tavalised nutuhood, unisus, diarröa ja muutused söömisharjumustes.

Palavikku ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) on esinenud 14% isikutest vanuses 12...35 kuud. Ühel isikul (1%) tõusis temperatuur 40° või üle selle.

Kliinilised uuringud H5N1 mudelvaktsiiniga

Kliiniline uuring viidi läbi H5N1 vaktsiiniga, mis oli kombineeritud adjuvandiga MF59C.1, 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Manustati kaks annust H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) vaktsiini, 7,5 µg hemaglutiniini [HA]/annuse kohta koos adjuvandiga MF59C.1 kolmenädalaste vahedega. Hinnati ka teisest doosist 12 kuud hiljem manustatud revaktsineerimisannuse efektiivsust.

Nädal peale vaktsiini manustamist jälgiti paikseid ja süsteemseid reaktsioone. Paiksed reaktsioonid olid igas vanuses sagedamad järgmistel manustamiskordadel pärast esimest manustamist.

Enamik süsteemseid reaktsioone tekkis 3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja need olid mööduvad ning kerged või mõõduka raskusastmega.

Neis vanusegruppides oli annusepõhine reaktsioonide esinemissagedus suurem kui täiskasvanute ja eakate puhul. Täheldati ka sagedamat palavikku $> 39,0^{\circ}$.

Süsteemsed kõrvaltoimed, mida väga sageli täheldati annuste järgselt 6...35 kuu vanuste grupis, olid ärrituvus, ebaharilik nutmine, unisus, kõhulahtisus ja söömisharjumuste muutumine. Laste puhul on väga sagedad süsteemsed kõrvalnähud peavalu ja väsimus. Noorukite puhul olid väga sagedad nähud halb enesetunne, lihasevalu, peavalu, väsimus, tursed, iiveldus, külmavärinad.

Allpool on esitatud eeldatud ja ootamatute reaktsioonide osakaalud:

	1. süst	2. süst
Väikelapsed (6 kuni 35 kuud)	N = 145	N = 138
Paikne	47%	46%
Süsteemne	59%	51%
Palavik $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}/\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}/\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Muud kõrvaltoimed	54%	49%
Lapsed (3 kuni 8 aastat)	N = 96	N = 93
Lokaalne	66%	58%

Süsteemne	32%	33%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Muud kõrvaltoimed	36%	31%
Noorukid (9 kuni 17 aastat)	N = 93	N = 91
Lokaalne	81%	70%
Süsteemne	69%	52%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Muud kõrvaltoimed	30%	27%

- Turustamisjärgne järelevalve

Focetria (H1N1)

Lisaks kliinilistelt katsetelt saadud andmetele kõrvalnähtude kohta, on Focetria H1N1 turustamisjärgsete kogemuste põhjal teatatud ka alljärgnevast:

Vere- ja lümfisüsteemi häired

Lümfadenopaatia.

Südamehäired

Palpitatsioon, tahhükardia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia.

Lihas-skeleti, sidekoe ja luude kahjustused

Lihasnõrkus, valu jäsemetes.

Respiratoorsed häired

Köha.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas sügelemine, nõgestõbi või mittespetsiifiline lööve; angioödeem.

Seedeelundite häired

Seedeelundite häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja diarröa.

Närvisüsteemi häired

Peavalu, pearinglus, unisus, süngoop. Neuroloogilised häired, nagu neuralgia, paraesteesia, krambid ja neuriit.

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid, anafülaksis, sealhulgas düspnea, bronhospasm, larüngaalödeem, mis harvadel juhtudel võib šokki põhjustada.

Lisaks sellele, kõikides vanusegruppides kasutatavate hooajaliste trivalentsete vaktsiinide ja Focetriaga sarnase koostisega (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud MF59C.1-ga) hooajaliste trivalentsete adjuveeritud MF59 vaktsiini kasutamisel, mis on litsentseeritud

kasutamiseks eakatel, üle 65 aasta vanustel patsientidel, on turustamisjärgsete kogemuste põhjal teatatud lisaks järgnevate kõrvaltoimete esinemisest.

Harv:

Mööduv trombotsütopeenia.

Väga harv:

vaskuliit koos mööduva neerude haaratusega ja multiformne eksudatiivne erüteem.
neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit ja Guillain-Barré sündroom.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

Euroopa Raviamet (EMA) vaatab regulaarselt üle ravimi kohta saadud võimaliku uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

Mudelvaktsiin sisaldab gripiviiruse antigeene, mis erinevad praegusel ajal ringlevatest gripiviirustest. Neid antigeene võib pidada “uuteks” antigeenideks ja need jäljendavad olukorda, kus vaksineeritav populatsioon ei ole antigeeniga varem kokku puutunud (immunoloogiliselt naiivne). Mudelvaktsiiniga saadud andmed kinnitavad vaksineerimisstrateegiat, mida tõenäoliselt tuleb kasutada pandeemiavaktsiini korral: mudelvaktsiinidega saadud andmed immunogeensuse, ohutuse ja reaktogeensuse kohta on pandeemiavaktsiinide jaoks olulised.

Praegusel hetkel pakuvad Focetriaga (H1N1) teostatud kliinilised uuringud:

- Olemasolevaid andmeid ohutuse ning immunogeensuse kohta, saadud kolm nädalat pärast Focetria (H1N1) ühe või kahe annuse manustamist tervetele lastele ja noorukitele vanuses 3...17 aastat ja tervetele täiskasvanutele, sealhulgas eakatele.

Kliinilised uuringud, mille käigus manustati A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest saadud HA-d sisaldavat Focetria 1. päeval ja 22. päeval, pakuvad:

- Andmeid ohutuse ja immunogeensuse kohta tervetel lastel ja noorukitel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat ja täiskasvanutel, sealhulgas eakatel.

Immuunvastus Focetria (H1N1)

- Uurimused täiskasvanutel ja eakatel:

Allpool on toodud ära kahe 7,5 µg Focetria (H1N1) pandeemiavaktsiini annuse immunogeensuse tulemused kestvast täiskasvanute ja eakate kliinilisest uurimisest.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes A/H1N1-le täiskasvanutel ja eakatel, määratuna HI põhjal, pärast 7,5 µg Focetria manustamist, olid järgmised:

	Täiskasvanud (18...60 aastat)			
Anti-HA antikeha	21 päeva pärast 1. annust (22. päev)		21 päeva pärast 2. annust (43. päev)	
	Kokku N=120	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=46	Kokku N=120	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=46
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% usaldusvahemik)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonversioon või märkimisväärne suurenemine (95% usaldusvahemik)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* määratud HI-testiga

** HI geomeetriliste keskmiste suhe

	Eakad (vanemad kui 60 aastat)			
Anti-HA antikeha	21 päeva pärast 1. annust (22. päev)		21 päeva pärast 2. annust (43. päev)	
	Kokku N=117	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=25	Kokku N=117	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=25
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% usaldusvahemik)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)
Serokonversioon või märkimisväärne suurenemine (95% usaldusvahemik)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Uuringud lastel

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H1N1-le oli lastel ja noorukitel, vanuses 9...17 aastat, määratuna HI põhjal, pärast 7.5 µg Focetria manustamist järgmine:

	Lapsed ja noorukid (9...17 aastased)			
Anti-HA antikeha	21 päeva pärast 1. annust (22. päev)		21 päeva pärast 2. annust (43. päev)	
	Kokku N=88	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=51	Kokku N=88	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=51
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% usaldusvahemik)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonversioon või märkimisväärne suurenemine (95% usaldusvahemik)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* määratud HI analüüsiga

** HI geomeetriliste keskmiste suhe

^ Samast uuringust tulevad edasipidi uued andmed.

Andmed vastustest teisele annusele, mis manustati pärast kolmenädalast intervalli, viitasid üldise GMT tõusule 793. kuni 1065. (N=88) ning GMT tõusule 522. kuni 870. lastel, kelle alusmäär oli seronegatiivne (N=51).

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H1N1-le oli lastel, vanuses 3...8 aastat, määratuna HI põhjal, pärast 7.5 µg Focetria manustamist järgmine:

	Lapsed ja noorukid (3...8 aastased)			
Anti-HA antikeha	21. päeva pärast 1. annust (22. päev)		21. päeva pärast 2. annust (43. päev)	
	Kokku N=70	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=48	Kokku N=70	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=48
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% usaldusvahemik)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonversioon või märkimisväärne suurenemine (95% usaldusvahemik)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Andmed vastustest teisele annusele, mis manustati pärast kolmenädalast intervalli, viitasid üldise GMT tõusule 319. kuni 702. (N=70) ning GMT tõusule 247. kuni 726. lastel, kelle alusmäär oli seronegatiivne (N=48).

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H1N1-le oli lastel, vanuses 12...35 kuud, määratuna HI põhjal, pärast 7.5 µg Focetria manustamist järgmine:

Anti-HA antikeha	Lapsed (12-35 months)	
	Kokku N=80	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=53
Seroprotektsiooni määr (22. päev)	99% (95% usaldusvahemik: 93-100)	100% (95% usaldusvahemik: 93-100)
GMR (22. päev kuni 1. päev)	29 (95% usaldusvahemik: 17-50)	47 (95% usaldusvahemik: 30-75)
Serokonversioon või märkimisväärne tõus (22. päev)	96% (95% usaldusvahemik: 89-99)	100% (95% usaldusvahemik: 93-100)

Piiratud andmed vastustest teisele annusele, mis manustati pärast kolmenädalast intervalli, viitasid üldise GMT tõusule 333. kuni 976. (N=871) ning GMT tõusule 237. kuni 776. lastel, kelle alusmäär oli seronegatiivne (N=46).

Immuunvastus mudelvaktsiinile H5N1:

- Uuringud täiskasvanutel ja eakatel

Kliiniline uuring viidi läbi 486-l tervel täiskasvanud vabatahtlikul H5N1 vaktsiiniga, mis oli adjuveeritud MF59C.1-ga. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemagglutiniini (HA) annuse kohta).

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le täiskasvanutel, määratuna SRH põhjal, oli järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1. annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	41% (95% usaldusvahemik: 33–49)	86% (95% usaldusvahemik: 79–91)
Serokonversiooni määr	39% (95% usaldusvahemik: 31–47)	85% (95% usaldusvahemik: 79–91)
Serokonversiooni faktor	2,42 (2,02–2,89)	7,85 (6,7–9,2)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le üle 60-aastastel isikutel, määratuna SRH põhjal, oli järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1. annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	53% (95% usaldusvahemik: 42–64)	81% (95% usaldusvahemik: 71–89)
Serokonversiooni määr	45% (95% usaldusvahemik: 34–56)	71% (95% usaldusvahemik: 60–81)
Serokonversiooni faktor	2,85 (2,22–3,66)	5,02 (3,91–6,45)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Piiratud andmed antikehade olemasolust H5N1, mudelvaktsiiga immuniseeritud eakatel näitasid, et kuni 50% subjektidest olid kuus kuud seroprotektsiooni all.

Ristreaktsioonivõime kõrge patogeensusega A/Vietnam/1194/2004 (H5H1) variantidel 18 aasta vanustel ja vanematel isikutel.

Immunogeneetilised analüüsid viidi läbi A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; tüvi 2.2) HI, SRH ja MN-ga ja A/H5N1/Indonesia (tüvi 2.1) HI ja MN-ga suhtes, kogudes seerumid 3 nädalat pärast teist vaktsineerimist (43. päeval) ja 3 nädalat peale revaktsineerimist (223. päeval). Mõlemas vanusegrupis olid pärast revaktsineerimist mudelvaktsiiniga reaktsioonid heteroloogilistele tüvedele kõikide kasutatud analüüside põhjal tunduvalt suurenenud.

- Uuringud lastel

Viidi läbi adjuvandiga MF59C.1 kombineeritud vaktsiini H5N1 kliiniline uuring 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) vaktsiini, mis sisaldas 7,5 µg hemaglutiniini [HA] annuse kohta koos adjuvandiga MF59C.1.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes tüvele H5N1 A/Vietnam/1194/2004 oli väikelastel vanuses 6...35 kuud määratuna SRH põhjal järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1. annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	47% (usaldusvahemik: 38–55)	100% (usaldusvahemik: 97–100)
Serokonversiooni määr	44% (usaldusvahemik: 36–53)	98% (usaldusvahemik: 95–100)
Serokonversiooni faktor	2,67 (2,24–3,18)	16 (14–18)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le oli lastel vanuses 3 kuni 8 aastat, määratuna SRH põhjal järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1. annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	54% (usaldusvahemik: 44-65)	100% (usaldusvahemik: 96-100)
Serokonversiooni määr	56% (usaldusvahemik: 45-66)	100% (usaldusvahemik: 96-100)
Serokonversiooni faktor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le oli noorukitel vanuses 9 kuni 17 aastat, määratuna SRH põhjal järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1.annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	59%(usaldusvahemik: 48-69)	100% (usaldusvahemik: 96-100)
Serokonversiooni määr	57% (usaldusvahemik: 46-67)	99% (usaldusvahemik: 94-100)
Serokonversiooni faktor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

• Toetavad uuringud

Kahes annuse kindlaksmääramise uuringus said 78 täiskasvanut adjuveeritud mudelvaktsiini (H5N3 või H9N2). Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H5N3 (A/Duck/Singapore/97) tüve kolmes eri annuses (7,5; 15 ja 30 μg HA annuse kohta). Seerumiproove analüüsiti algse H5N3 suhtes ja ka rea H5N1 isolaatide suhtes.

SRH-testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5 μg annuse süstimist saavutas 100% isikutest seroprotektsiooni ja serokonversioon tekkis 100%-l isikutest. Leiti, et ka adjuveeritud vaktsiin tekitab antikehi, mis andsid riskaitse 2003. ja 2004. aastal isoleeritud H5N1 tüvede suhtes, millel on mõningane antigeenne nihe võrreldes algsete tüvedega.

Neljanädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) tüve 4-s eri annuses (3,75; 7,5; 15 ja 30 μg HA annuse kohta). Hemaglutiniini inhibeerimise (HI) testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5 μg annuse süstimist saavutas 92% isikutest seroprotektsiooni ja 75%-l isikutest tekkis serokonversioon.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Efektiivsuse, kroonilise toksilisuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud mudelvaktsiiniga (MF59C.1 adjuvant H5N1) ning adjuvanti MF59C.1 sisaldava hooajalise vaktsiiniga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumkloriid
kaaliumkloriid
kaaliumdivesinikfosfaat
dinaatriumfosfaatdihüdraat
magneesiumkloriidheksahüdraat
kaltsiumkloriididihüdraat
naatriumtsitraat
sidrunhape
süstevesi

Vaktsiini adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstelis (I tüüpi klaas), suletud kolbkorgiga (bromobutüülkummi). Pakendis 1 või 10 süstelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist lasta vaktsiinil soojeneda toatemperatuurini. Enne kasutamist ettevaatlikult loksutada. Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – Siena,
Itaalia.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/385/001
EU/1/07/385/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

2. mai 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

02/2010

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Focetria süstesuspensioon hulgipakendis
Pandeemilise gripi vaktsiin (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvest:

A/California/7/2009 (H1N1)v sarnane tüvi (X-181) 7,5 mikrogrammi** 0,5 ml annuse kohta

* kasvatatud kanamunades

** väljendatud hemaglutiniini mikrogrammides

Adjuvant MF59C.1 sisaldab:

skvaleeni	9,75 milligrammi
polüsorbaati 80	1,175 milligrammi
sorbitaantrioleaat	1,175 milligrammi

Abiained:

tiomersaal	0,05 milligrammi
------------	------------------

Vaktsiin vastab WHO soovitudele ja EL-i otsusele pandeemia korral.

See on hulgipakend.

Annuste arvu süstelis vt lõik 6.5.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Piimjasvalge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral (vt lõigud 4.2 ja 5.1).
Pandeemilise gripi vaktsiini tuleb kasutada vastavalt kehtivatele juhiste.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamissoovituste puhul on arvestatud olemasolevaid andmeid käimasolevatest kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kellele enamusele manustati Focetria (H1N1) üksikannus ja kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kellele manustati kaks annust Focetria versiooni, mis sisaldab A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest tuletatud HA-d.

Mõnedes vanusegruppides on ühe või mõlema Focetria versiooni kohta andmed kas puudulikud (täiskasvanud vanuses üle 60 aasta) või puuduvad (lapsed vanuses alla 6 kuu), nagu on täpsustatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Annustamine:

Täiskasvanud (18...60 aastased)

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Kliinilistest uuringutest pärinevad immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Focetria (H1N1) manustamist, viitavad, et üksikannus võib olla piisav. Kui manustatakse teine annus, siis peab esimese ja teise annuse vahel olema vähemalt kolme nädala pikkune intervall.

Eakad (>60 aastat):

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Teine vaktsiiniannus tuleks anda pärast vähemalt kolme nädala pikkust intervalli. Vt lõik 5.1.

Lapsed ja noorukid vanuses 9 kuni 17 aastat:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Kliinilistest uuringutest pärinevad immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Focetria (H1N1) manustamist, viitavad, et üksikannus võib olla piisav. Kui manustatakse teine annus, peab esimese ja teise annuse vahel olema vähemalt kolme nädala pikkune intervall.

Lapsed vanuses 3...8 aastat:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Immunogeensuse andmed viitavad, et kolme nädala pikkuse intervalli järgselt manustatud teine 0,5 ml annus edendab immuunvastust veelgi. Teise annuse kasutamisel tuleb arvesse võtta lõigus 5.1 ära toodud informatsiooni.

Lapsed vanuses 6 ...35 kuud:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Teine vaktsiiniannus tuleks anda pärast vähemalt kolme nädala pikkust intervalli

Alla 6 kuu vanused lapsed

Seda vanuserühma vaktsineerida praegu ei soovitata.

Soovitav on Focetria esimese annuse saanud isikutel vaktsineerimine Focetria'ga lõpule viia (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Immuniseerimine toimub intramuskulaarse süstimisena eelistatavalt deltalihasesse või anterolateralselt reide (sõltuvalt lihasmassist).

4.3 Vastunäidustused

Varem esinenud anafülaktiline (st eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisaine või jääkide jälgede suhtes (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiin ja neomütsiinsulfaat, formaldehüüd ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid (CTAB)). Kui vaktsineerimist peetakse vajalikuks, peavad elustamisvahendid vajadusel olema kohe käepärast.

Vt lõik 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus (muul kujul kui anafülaktiline reaktsioon) toimeaine, ükskõik millise abiaine või jääkide suhtes (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiin ja neomütsiinsulfaat, formaldehüüd ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid (CTAB)).

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral olema kiiresti kättesaadav vastav meditsiiniline abi ja järelevalve.

Kui pandeemiline olukord võimaldab, siis tuleks palavikuga kulgeva haiguse või ägeda infektsiooniga patsientidel lükata immuniseerimine edasi.

Focetria ei tohi mingil juhul manustada intravaskulaarselt.

Focetria subkutaanse manustamise kohta andmed puuduvad. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad kaaluma vaktsiini manustamise kasu ja võimalikke riske isikutel, kes kannatavad trombotsütopeenias või muu veritsushäire all, mis vastunäidustavad intramuskulaarse injektsiooni, välja arvatud juhul, mil võimalik kasu ületab veritsemise riski.

Endogeense või iatrogenese immunosupressiooniga patsientide immuunvastus võib olla ebapiisav.

Mitte kõikidel vaktsineeritavatel ei teki immuunvastust (vt lõik 5.1).

Juhul, kui teise annuse manustamine on vajalik, tuleb pidada silmas seda, et pole olemas ohutusalasid, immunogeensusega või efektiivsusega seotud andmeid ei ole, mis toetaksid Focetria asendatavust teiste H1N1 pandeemiavaktsiinidega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Focetria (H1N1) vaktsiini võib manustada koos mitteadjuveeritud sesoonse gripiviiruse vaktsiiniga. Mitteadjuveeritud sesoonse gripiviiruse alamühiku ja Focetria (H1N1) vaktsiinide samaaegsel manustamisel tervetele täiskasvanutele vanuses 18...60 aastat ei esinenud olemasolevate andmete põhjal takistusi immuunvastuse tekkimisel Focetria suhtes. Immuunvastus sesoonsetele antigeenidele oli rahuldav. Võrreldes Focetria eraldi manustamisega, paiksete ega süsteemsete reaktsioonide esinemissagedus koos manustamisel ei suurenenud. Samad uuringud demonstreerisid, et täiskasvanutele ja eakatele eelnevalt manustatud adjuveeritud või adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiin ei takista immuunvastuse tekkimist Focetria suhtes. Seega võib nende andmete põhjal järeldada, et Focetria võib manustada koos adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinidega (injektsioonid tuleb teha erinevatesse jäsemetesse),

Puuduvad andmed Focetria koostoimete kohta teiste vaktsiinidega.

Kui kaalutakse samaaegset vaktsineerimist mõne teise vaktsiiniga, tuleb immuniseerimine teostada erinevatel jäsemetel. Tuleb võtta arvesse, et kõrvaltoimed võivad intensiivistuda.

Gripi vastu vaktsineerimise järgselt võib saada valepositiivseid tulemusi seroloogilistes uuringutes, kus inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV1), C-hepatiidi ja eriti HTLV1 vastaste antikehade määramiseks kasutatakse ELISA meetodit. Sellistel juhtudel on Western Bloti meetodi tulemus negatiivne. Need ajutised valepositiivsed tulemused võivad olla tingitud IgM produktsioonist immuunvastusena vaktsiinile.

4.6 Rasedus ja imetamine

Focetria kasutamise kohta rasedatel ei ole praegu andmeid. Andmed rasedate vaktsineerimise kohta teiste sesoonsete mitteadjuveeritud inaktiveeritud vaktsiinidega ei näita väärandite tekke ega lootel või vastsündinul avalduva toksilisuse riski.

Loomkatse H5N1 mudelvaktsiiniga (*mock-up*-vaktsiiniga) ei viidanud reproduktiivsele toksilisusele (vt. lõik 5.3).

Focetria kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui seda peetakse ametlike soovitusete kohaselt vajalikuks.

Imetamise ajal võib Focetria't manustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed” mainitud kõrvaltoimed võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

- Kliinilised uuringud

Kõrvaltoimed loetletakse järgmiste esinemissageduste põhjal:

väga sage ($\geq 1/10$)

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

aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)

väga harv ($< 1/10\,000$)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Täiskasvanud ja eakad

Kestvas kliinilises uurimuses rakendati 131 täiskasvanule ja 123 eakale kahte annust 7,5 µg Focetria (H1N1) pandeemiavaktsiini. Focetria ohutusprofiil oli sarnane H5N1 mudelvaktsiinide omadega. Enamus reaktsioone olid oma iseloomult kerged ja kestsid lühikest aega. Üle 60 aastastel jälgitud sümptomite esinevus oli 18....60 aastase isikutega võrreldes üldiselt madalam.

Väga sage:

valu, induratsioon ja erüteem, müalgia, peavalu, higistamine, haiglane enesetunne ja väsimus.

Erinevate preparaatidega (H5N3, H9N2 ja H5N1) läbi viidud kliinilistes uuringutes rakendati ligikaudu 3400 isikule mudelvaktsiine.

Enamik reaktsioonidest olid oma iseloomult kerged, lühikese kestusega ja sarnased nendele, mida täheldati tavaliste sesoonsete gripivaktsiinide manustamise korral. Üldiselt nõustutakse, et vaktsiini abiaine immunogeensust suurendav toime on seotud veidi sagedamate paiksete reaktsioonide esinemisega (peamiselt kerge valu) võrreldes tavaliste mitteadjuveeritud gripivaktsiinidega. Pärast teistkordset vaktsineerimist esines esimese korraga võrreldes kõrvaltoimeid harvem.

Kliinilistes uuringutes mudelvaktsiiniga (lisateavet mudelvaktsiinide ja Focetria kohta vt lõik 5.1) esinenud kõrvaltoimed on loetletud allpool.

Üle 60-aastastel isikutel täheldatud sümptomite esinemissagedus oli madalam kui 18...60-aastastel isikutel.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Harv: krambid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: higistamine

Aeg-ajalt: nõgestõbi

Harv: silmade paistetused

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused

Väga sage: müalgia

Sage: artralgia

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha paistetused, süstekoha valu, süstekoha kõvastumine, süstekoha punetus, väsimus haiguslik olek ja värisemine

Sage: süstekoha ekhümoos ja palavik

Aeg-ajalt: gripisarnane haiglane olek

Harv: anafülaksia

Tavalised reaktsioonid kaovad tavaliselt 1...2 päeva jooksul ilma ravita.

6-kuused kuni 17-aastased lapsed ja noorukid

Kliinilised uuringud Focetriaga (H1N1)

Esimese ja teise annuse järgsed ohutusalsed andmed lastel ja noorukitel viitavad H5N1 mudelvaktsiini formulatsiooniga võrreldavale ohutusprofiilile. Kaheksakümne seitsmelt 7, 5 µg formulatsiooni saanud 3...8 aasta vanuselt lapselt ja üheksakümne viielt 7, 5 µg formulatsiooni saanud lapselt ja noorukilt, vanuses 9...17 aastat, kogutud andmete põhjal esines esimesele vaktsineerimisele järgneval nädalal järgmisi kõrvaltoimeid:

	1. süst	2. süst
Lapsed (3 kuni 8 aastat)	N = 87	N = 85
Mistahes kõrvaltoimed	67%	61%

Lokaalne	56%	49%
Süsteemne	32%	31%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Muud kõrvaltoimed	13%	15%
Noorukid (9 kuni 17 aastat)	N = 95	N = 94
Mistahes kõrvaltoimed	67%	55%
Lokaalne	60%	49%
Süsteemne	38%	26%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Muud kõrvaltoimed	11%	9%

Lastelt ja noorukitelt, vanuses 3...17 aastat, kogutud andmed viitavad kergele reaktogeensuse langusele pärast teist annust, kusjuures palaviku tõusu ei täheldatud.

Lastel ja noorukitel, vanuses 3...17 aastat, väga sageli esinevad reaktsioonid:
Valu, kõvastumine ja punetus, haiglane olek, lihasvalu, peavalu ja väsimus.

Kaheksakümne ühelt 7, 5 µg formulatsiooni saanud lapselt, vanuses 12...35 kuud, kogutud andmete põhjal esines esimesele vaktsineerimisele järgneval nädalal 68% isikutest vähemalt üks mistahes kõrvaltoime. 49% isikutest esines paikseid reaktsioone süstekohal ja 53% isikutest esines süsteemseid reaktsioone.

Lastel, vanuses 12...35 kuud, väga sageli esinevad reaktsioonid:
Tundlikkus, kõvastumine ja punetus, ärrituvus, tavalised nutuhood, unisus, diarröa ja muutused söömisharjumustes.

Palavikku ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) on esinenud 14% isikutest vanuses 12...35 kuud. Ühel isikul (1%) tõusis temperatuur 40° või üle selle.

Kliinilised uuringud H5N1 mudelvaktsiiniga

Kliiniline uuring viidi läbi H5N1 vaktsiiniga, mis oli kombineeritud adjuvandiga MF59C.1 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Manustati kaks annust H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) vaktsiini, 7,5 µg hemaglutiniini [HA]/annuse kohta koos adjuvandiga MF59C.1 kolmenädalaste vahedega. Hinnati ka teisest doosist 12 kuud hiljem manustatud revaktsineerimisannuse efektiivsust.

Nädal peale vaktsiini manustamist jälgiti paikseid ja süsteemseid reaktsioone. Paiksed reaktsioonid olid igas vanuses sagedamad järgmistel manustamiskordadel pärast esimest manustamist.

Enamik süsteemseid reaktsioone tekkis 3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja need olid mööduvad ning kerged või mõõduka raskusastmega.

Neis vanusegruppides oli annusepõhine reaktsioonide esinemissagedus suurem kui täiskasvanute ja eakate puhul. Täheldati ka sagedamat palavikku $> 39,0^{\circ}$.

Süsteemsed kõrvaltoimed, mida väga sageli täheldati annuste järgselt 6...35 kuu vanuste grupis, olid ärrituvus, ebaharilik nutmine, unetus, kõhulahtisus ja söögiharjumuste muutumine. Lastel on väga sagedad süsteemsed kõrvalnähud peavalu ja väsimus. Noorukite puhul olid väga sagedad nähud halb enesetunne, lihasevalu, peavalu, väsimus, tursed, iiveldus, külmavärinad.

Allpool on esitatud eeldatud ja ootamatute reaktsioonide osakaalud:

	1. süst	2. süst
Väikelapsed (6 kuni 35 kuud)	N = 145	N = 138
Paikne	47%	46%
Süsteemne	59%	51%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Muud kõrvaltoimed	54%	49%
Lapsed (3 kuni 8 aastat)	N = 96	N = 93
Paikne	66%	58%
Süsteemne	32%	33%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Muud kõrvaltoimed	36%	31%
Noorukid (9 kuni 17 aastat)	N = 93	N = 91
Paikne	81%	70%
Süsteemne	69%	52%
Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Muud kõrvaltoimed	30%	27%

- Turustamisjärgne järelvalve

Focetria (H1N1)

Lisaks kliinilistelt katsetelt saadud andmetele kõrvalnähtude kohta, on Focetria H1N1 turustamisjärgsete kogemuste põhjal teatatud ka alljärgnevalt:

Vere- ja lümfisüsteemi häired

Lümfadenopaatia.

Südamehäired

Palpitatsioon, tahhükardia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia.

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused

Lihasnõrkus, valu jäsemetes.

Respiratoorsed häired

Köha.

Naha ja nahaaluste kudede häired

Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas sügelemine, nõgestõbi või mittespetsiifiline lööve; angioödeem.

Seedeelundite häired

Seedeelundite häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja diarröa.

Närvisüsteemi häired

Peavalu, peapööritus, unisus, sünnikoop. Neuroloogilised häired, nagu neuralgia, paraesteesia, krampid ja neuriit.

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid, anafülaksis, sealhulgas düspnea, bronhospasm, larüngaalödeem, mis harvadel juhtudel võib šokki põhjustada.

Lisaks sellele, kõikides vanusegruppides kasutatavate hooajaliste trivalentsete vaktsiinide ja Focetria'ga sarnase koostisega (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud MF59C.1-ga) hooajaliste trivalentsete adjuveeritud MF59 vaktsiinide kasutamisel, mis on litsentseeritud kasutamiseks eakatel, üle 65 aasta vanustel patsientidel, on turustamisjärgsete kogemuste põhjal teatatud lisaks järgnevate kõrvaltoimete esinemisest.

Hary:

Mööduv trombotsütopeenia

Väga harv:

vaskuliit koos mööduva neerude haaratusega ja multiformne eksudatiivne erüteem
neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit ja Guillain-Barré sündroom

Tiomersaal:

See ravim sisaldab säilitusainena tiomersaali (orgaaniline elevhõbeda ühend) ja võib tekitada ülitundlikkust (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

Euroopa Raviamet (EMA) vaatab regulaarselt üle ravimi kohta saadud võimaliku uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

Mudelvaktsiin sisaldab gripiviiruse antigeene, mis erinevad praegusel ajal ringlevatest gripiviirustest. Neid antigeene võib pidada “uuteks” antigeenideks ja need jäljendavad olukorda, kus vaksineeritav populatsioon ei ole antigeeniga varem kokku puutunud (immunoloogiliselt naiivne). Mudelvaktsiiniga saadud andmed kinnitavad vaksineerimisstrateegiat, mida tõenäoliselt tuleb kasutada pandeemiavaktsiini korral: mudelvaktsiinidega saadud andmed kliinilise immunogeensuse, ohutuse ja reaktogeensuse kohta on pandeemiavaktsiinide jaoks olulised.

Praegusel hetkel pakuvad Focetriaga (H1N1) teostatud kliinilised uuringud:

- Olemasolevaid andmeid ohutuse ning immunogeensuse kohta, saadud kolm nädalat pärast Focetria (H1N1) ühe või kahe annuse manustamist tervetele lastele ja noorukitele vanuses 3...17 aastat ja tervetele täiskasvanutele, sealhulgas eakatele.

Kliinilised uuringud, mille käigus manustati A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest saadud HA-d sisaldavat Focetriat 1. päeval ja 22. päeval, pakuvad:

- Andmeid ohutuse ja immunogeensuse kohta tervetel lastel ja noorukitel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat ja täiskasvanutel, sealhulgas eakatel.

Immuunvastus Focetriaale (H1N1)

- Uurimused täiskasvanutel ja eakatel

Allpool on toodud ära kahe 7,5 µg Focetria (H1N1) pandeemiavaktsiini annuse immunogeensuse tulemused kestvast täiskasvanute ja eakate kliinilisest uurimusest.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes A/H1N1-le täiskasvanutel ja eakatel, määratuna HI põhjal, pärast 7,5 µg Focetria manustamist, olid järgmised:

	Täiskasvanud (18...60 aastat)			
Anti-HA antikeha	21 päeva pärast 1. annust (22. päev)		21 päeva pärast 2. annust (43. päev)	
	Kokku N=120	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=46	Kokku N=120	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=46
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% usaldusvahemik)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonversioon või märkimisväärne suurenemine (95% usaldusvahemik)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* määratud HI-testiga

** HI geomeetriliste keskmiste suhe

	Eakad (vanemad kui 60 aastat)			
Anti-HA antikeha	21 päeva pärast 1. annust (22. päev)		21 päeva pärast 2. annust (43. päev)	
	Kokku N=117	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=25	Kokku N=117	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=25
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% usaldusvahemik)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)

Serokonversioon või märkimisväärne suurenemine (95% usaldusvahemik)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)
---	-------------	-------------	-------------	-------------

Uuringud lastel

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H1N1-le oli lastel ja noorukitel, vanuses 9...17 aastat, määratuna HI põhjal, pärast 7.5 µg Focetria manustamist järgmine:

	Lapsed ja noorukid (9...17 aastased)			
Anti-HA antikeha	21 päeva pärast 1. annust (22. päev)		21 päeva pärast 2. annust (43. päev)	
	Kokku N=88	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=51	Kokku N=88	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=51
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% usaldusvahemik)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonversioon või märkimisväärne suurenemine (95% usaldusvahemik)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* määratud HI analüüsiga

** HI geomeetriliste keskmiste suhe

^ Samast uuringust tulevad edasipidi uued andmed.

Andmed vastustest teisele annusele, mis manustati pärast kolmenädalast intervalli, viitasid üldise GMT tõusule 793. kuni 1065. (N=88) ning GMT tõusule 522. kuni 870. lastel, kelle alusmäär oli seronegatiivne (N=51).

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H1N1-le oli lastel, vanuses 3...8 aastat, määratuna HI põhjal, pärast 7.5 µg Focetria manustamist järgmine:

	Lapsed ja noorukid (3...8 aastased)			
Anti-HA antikeha	21. päeva pärast 1. annust (22. päev)		21. päeva pärast 2. annust (43. päev)	
	Kokku N=70	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=48	Kokku N=70	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=48
Seroprotektsiooni määr (95% usaldusvahemik)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)

GMR (95% usaldusvahemik)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonversioon või märkimisväärne suurenemine (95% usaldusvahemik)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Andmed vastustest teisele annusele, mis manustati pärast kolmenädalast intervalli, viitasid üldise GMT tõusule 319. kuni 702. (N=70) ning GMT tõusule 247. kuni 726. lastel, kelle alusmäär oli seronegatiivne (N=48).

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H1N1-le oli lastel, vanuses 12...35 kuud, määratuna HI põhjal, pärast 7.5 µg Focetria manustamist järgmine:

Anti-HA antikeha	Lapsed (12-35 months)	
	Kokku N=80	Võrdlusjaotuse seronegatiiv N=53
Seroprotektsiooni määr (22. päev)	99% (95% usaldusvahemik: 93-100)	100% (95% usaldusvahemik: 93-100)
GMR (22. päev kuni 1. päev)	29 (95% usaldusvahemik: 17-50)	47 (95% usaldusvahemik: 30-75)
Serokonversioon või märkimisväärne tõus (22. päev)	96% (95% usaldusvahemik: 89-99)	100% (95% usaldusvahemik: 93-100)

Piiratud andmed vastustest teisele annusele, mis manustati pärast kolmenädalast intervalli, viitasid üldise GMT tõusule 333. kuni 976. (N=871) ning GMT tõusule 237. kuni 776. lastel, kelle alusmäär oli seronegatiivne (N=46).

Immuunvastus mudelvaktsiinile H5N1:

- Uuringud täiskasvanutel ja eakatel

Kliiniline uuring viidi läbi 486-l tervel täiskasvanud vabatahtlikul H5N1 vaktsiiniga, mis oli adjuveeritud MF59C.1-ga. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemaglutiniini (HA) annuse kohta).

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le täiskasvanutel, määratuna SRH põhjal, oli järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1. annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	41% (95% usaldusvahemik: 33–49)	86% (95% usaldusvahemik: 79–91)
Serokonversiooni määr	39% (95% usaldusvahemik: 31–47)	85% (95% usaldusvahemik: 79–91)
Serokonversiooni faktor	2,42 (2,02–2,89)	7,85 (6,7–9,2)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le üle 60-aastastel isikutel, määratuna SRH põhjal, oli järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1. annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	53% (95% usaldusvahemik: 42–64)	81% (95% usaldusvahemik: 71–89)
Serokonversiooni määr	45% (95% usaldusvahemik: 34–56)	71% (95% usaldusvahemik: 60–81)
Serokonversiooni faktor	2,85 (2,22–3,66)	5,02 (3,91–6,45)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Piiratud andmed antikehade olemasolust H5N1, mudelvaktsiiga immuniseeritud eakatel näitasid, et kuni 50% subjektidest olid kuus kuud seroprotektsiooni all.

Ristreaktsioonivõime kõrge patogeensusega A/Vietnam/1194/2004 (H5H1) variantidel 18 aasta vanustel ja vanematel isikutel.

Immunogeneetilised analüüsid viidi läbi A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; tüvi 2.2) HI, SRH ja MN-ga ja A/H5N1/Indonesia (tüvi 2.1) HI ja MN-ga suhtes, kogudes seerumid 3 nädalat pärast teist vaktsineerimist (43. päeval) ja 3 nädalat peale revaktsineerimist (223. päeval).

Mõlemas vanusegrupis olid pärast revaktsineerimist mudelvaktsiiniga reaktsioonid heteroloogilistele tüvedele kõikide kasutatud analüüside põhjal tunduvalt suurenenud.

- Uuringud lastel

Viidi läbi adjuvandiga MF59C.1 kombineeritud vaktsiini H5N1 kliiniline uuring 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) vaktsiini, mis sisaldas 7,5 μg hemaglutiniini [HA] annuse kohta koos adjuvandiga MF59C.1.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes tüvele H5N1 A/Vietnam/1194/2004 oli väikelastel vanuses 6...35 kuud määratuna SRH põhjal järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1. annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	47% (usaldusvahemik: 38–55)	100% (usaldusvahemik: 97–100)

Serokonversiooni määr	44% (usaldusvahemik: 36–53)	98% (usaldusvahemik: 95–100)
Serokonversiooni faktor	2,67 (2,24–3,18)	16 (14–18)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le oli lastel vanuses 3 kuni 8 aastat, määratuna SRH põhjal järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1. annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	54% (usaldusvahemik: 44-65)	100% (usaldusvahemik: 96-100)
Serokonversiooni määr	56% (usaldusvahemik: 45-66)	100% (usaldusvahemik: 96-100)
Serokonversiooni faktor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikeha suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le oli noorukitel vanuses 9 kuni 17 aastat, määratuna SRH põhjal järgmine:

Anti-HA-antikeha	21 päeva pärast 1.annust	21 päeva pärast 2. annust
Seroprotektsiooni määr	59%(usaldusvahemik: 48-69)	100% (usaldusvahemik: 96-100)
Serokonversiooni määr	57% (usaldusvahemik: 46-67)	99% (usaldusvahemik: 94-100)
Serokonversiooni faktor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* määratud SRH-testiga $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

- Toetavad uuringud

Kahes annuse kindlaksmääramise uuringus said 78 täiskasvanut adjuveeritud mudelvaktsiini (H5N3 või H9N2). Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H5N3 (A/Duck/Singapore/97) tüve kolmes eri annuses (7,5; 15 ja 30 μg HA annuse kohta).

Seerumiproove analüüsiti algse H5N3 suhtes ja ka rea H5N1 isolaatide suhtes.

SRH-testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5 μg annuse süstimist saavutas 100% isikutest seroprotektsiooni ja serokonversioon tekkis 100%-l isikutest. Leiti, et ka adjuveeritud vaktsiin tekitab antikehi, mis andsid riskaitse 2003. ja 2004. aastal isoleeritud H5N1 tüvede suhtes, millel on mõningane antigeenne nihe võrreldes algsete tüvedega.

Neljanädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) tüve 4-s eri annuses (3,75; 7,5; 15 ja 30 μg HA annuse kohta). Hemaglutiniini inhibeerimise (HI) testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5 μg annuse süstimist saavutas 92% isikutest seroprotektsiooni ja 75%-l isikutest tekkis serokonversioon.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Efektiivsuse, kroonilise toksilisuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud mudelvaktsiiniga (MF59C.1 adjuvant H5N1) ning adjuvanti MF59C.1 sisaldava hooajalise vaktsiiniga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumkloriid
kaaliumkloriid
kaaliumdivesinikfosfaat
dinaatriumfosfaatdihüdraat
magneesiumkloriidheksahüdraat
kaltsiumkloriididihüdraat
naatriumtsitraat
sidrunhape
tiomersaal
süstevesi

Vaktsiini adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5,0 ml 10-annuselises süstelis (I tüüpi klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi). Pakendis 10 tk. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga kord enne vaktsiiniannuse (0,5 ml) süstlasse tõmbamist loksutage mitmeannuselist viaali ettevaatlikult.

Enne manustamist lasta süstlasse tõmmatud vaktsiinil soojeneda toatemperatuurini.

Kuigi Focetria mitmeannuseline viaal sisaldab mikroobide kasvu pärssivat konservanti, on mitmeannuselise viaali reostamise riski minimeerimine iga annuse väljatõmbamise ajal kasutaja kohustus.

Kirjutage esimese annuse väljatõmbamise kuupäev ja kellaaeg viaali etiketile.

Hoidke mitmeannuselist viaali kasutuskordade vahel soovituslikes hoiutingimustes, temperatuuril vahemikus 2° kuni 8° C (36° kuni 46° F). Mitmeannuseline viaal tuleks eelistatult ära kasutada 24 tunni jooksul pärast esimest väljatõmmet.

Olemasolevad eelandmed viitavad võimalusele, et mitmeannuselisi viaale võib kasutada kuni 72 tunni jooksul pärast esimest väljatõmmet. Sellegipoolest ei tohiks eelistada pikendatud hoiustamisaega.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – Siena,
Itaalia.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/385/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

2. mai 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

02/2010

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