

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pandemrix suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks.

Pandeemiline gripiviiruse vaktsiin (H1N1)v (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 tüvi (X-179A)

* kultiveeritud munavalgul

** hemaglutiniin

Vaktsiin vastab Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitudele ja ELi otsusele pandeemia korral.

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

Suspensioon ja emulsioon, mis segatuna moodustavad mitmeannuselise vaktsiini viaalis. Annuste arvu 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 värvitu, kergelt opalestseeruv vedelik.

Emulsioon on valkjas homogeenne vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Pandeemilist gripivaktsiini tuleb kasutada vastavalt kehtivatele ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamissoovituste puhul on arvestatud olemasolevaid andmeid käimasolevatest kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kes said ühe või kaks annust Pandemrix (H1N1) ning kliinilistest uuringutest tervete isikutega, kes said kaks annust Pandemrix'i versiooni, mis sisaldab A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). tüvest tuletatud HA-d

Mõnel vanusegrupil on Pandemrix'i ühe või mõlema versiooni kohta 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 aastat ja vanemad:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Kliiniliste uuringute immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Pandemrix'i (H1N1) manustamist 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

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 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 Pandemrix'i esimese annusena, saavad kogu vaktsinatsiooni kuuri vältel Pandemrix'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, formaldehüd, gentamütsiinsulfaat ja naatriumdeoksükolaat) suhtes. Kui vaksineerimist peetakse vajalikuks, peavad koheselt käepärast olema elustamiseks vajalikud vahendid.

Vt lõik 4.4. „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatus on vajalik manustades vaktsiini isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus (muul kujul kui anafülaktiline reaktsioon) aktiivse toimeaine, mõne abiaine, tiomersaali või jääkide (muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüd, gentamütsiinsulfaat ja naatriumdeoksükolaat) suhtes.

Sarnaselt teistele vaktsiinidele, peab alati käepärast olema vastav meditsiiniline abi ja järelevalve, juhaks kui pärast vaksineerimist peaks tekkima harva esinev anafülaktiline reaktsioon.

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

Pandemrix'i ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veresoonde.

Puuduvad andmed Pandemrix'i 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.

Puuduvad andmed AS03-adjuveeritud vaktsiinide manustamise kohta enne või pärast muud tüüpi gripivaktsiine, mis on mõeldud prepondeemiliseks või pandeemiliseks kasutuseks.

Endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientidel võib antikehade reaktsioon olla ebapiisav.

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

Pandemrix (H1N1) kliinilistest uuringutest puuduvad ohutuse ja immunogeensuse andmed alla 6 kuu vanuste laste kohta. 10...17-aastaste tervete laste kohta on piiratud andmed Pandemrix (H1N1) kliinilisest uuringust, 6...35 kuu vanuste tervete laste kohta on väga piiratud andmed Pandemrix (H1N1) kliinilisest uuringust ning 3...9-aastaste laste kohta on piiratud andmed Pandemrix'i H5N1 antigeeni sisaldava versiooni uuringust.

Väga piiratud andmed 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 suureneeda 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).

Pandemrix (H1N1) kliinilistest uuringutest on üle 60-aastaste täiskasvanute kohta piiratud andmed ning Pandemrix (H1N1) või H5N1 antigeeni sisaldava vaktsiini versiooni kliinilistest uuringutest üle 80-aastaste täiskasvanute kohta väga piiratud andmed.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Andmed, mis on saadud Pandemrix H1N1 koosmanustamisel adjuveerimata sesoonse gripi vaktsiiniga (Fluarix, purustatud viirusega vaktsiin) tervetele täiskasvanutele vanuses üle 60 aasta, ei viita Pandemrix H1N1 immuunvastuse märkimisväärsetele muutustele. Immuunvastus Fluarix'ile oli rahuldav.

Koosmanustamist ei seostatud lokaalsete või süsteemsete reaktsioonide suurema esinemisega võrreldes ainult Pandemrixi manustamisega.

Seetõttu andmed näitavad, et Pandemrix'i 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 Pandemrix (H1N1) annust saadud andmete järgi ei mõjuta see Pandemrix (H1N1) poolt tekitatavat immuunvastust.

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

Puuduvad andmed Pandemrix'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 ja eriti HTLV-1 antikehade määramisel. Sellistel juhtudel jääb Western Blot test negatiivseks. Ajutine valepositiivne tulemus võib olla tingitud vaktsiinile tekkivast IgM vastusest.

4.6 Rasedus ja imetamine

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

Loomuuringud Pandemrix'iga ei näita reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

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

Pandemrix'i võib kasutada imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned kõrvaltoimed, mis on toodud lõigus 4.8, võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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 ($\geq 1/10\,000$ kuni $<1/1000$)

Väga harv ($<1/10\,000$)

Kliinilistes uuringutes on hinnatud allpool loetletud kõrvalnähtude esinemissagedust ligikaudu 5000-l üle 18-aastaselt ja vanemal isikul, kellele manustati formulatsioone, mis sisaldasid A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: lümfadenopaatia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Aeg-ajalt: paresteesia, uimasus, pearinglus

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: seedetrakti sümptomid (nagu kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: süstekoha hematoom, suurenenud higistamine

Aeg-ajalt: sügelus, lööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: liigesevalu, lihasevalu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha kõvastumine, turse, valu ja punetus, palavik, väsimus
 Sage: külmavärinad, gripitaoline haigestumine, süstekoha reaktsioonid (nagu soojatunne, sügelus)
 Aeg-ajalt: halb enesetunne

Täiendavad andmed on saadud kliinilistest uuringutest tervete isikutega erinevates vanusegruppides alates vanuses 6 kuud ja vanemad, kes on saanud Pandemrix H1N1. Saadud on järgmised andmed:

Täiskasvanud

Kliinilises uuringus hinnati Pandemrix (H1N1) 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) Pandemrix H1N1, 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 Pandemrix H1N1 kaks 0,5 ml annust (21 päevase vahega), pärast teist annust ei täheldatud reaktogeensuse tõusu, võrreldes esimese annusega. Seedetrakti sümptomeid ja külmavärinaid teatati sagedamini võrreldes nende sagedustega, mida on teatatud ülalpool uuringutest H5N1 vaktsiini formulatsioonidega.

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) Pandemrix'i (H1N1), 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 Pandemrix (H1N1) teise poole täiskasvanu annuse (st 0,25 ml) järgse reaktogeensuse kohta veel andmed saadaval. Kuid ühes kliinilises uuringus, kus hinnati 3...9-aastaste laste reaktogeensust pärast kahte täiskasvanu annuse (st 0,5 ml) Pandemrix (H1N1) saamist (21-päevase vahega), 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 Pandemrix'i (H1N1) pool täiskasvanu annusest (st 0,25 ml 21-päevase vahega), suurenes pärast teist annust 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%

- Turustamisjärgsed andmed

Pandemrix H1N1v

Lisaks kliinilistes uuringutes ilmnunud kõrvaltoimetele on Pandemrix H1N1v turustamisjärgselt teatatud järgmistest:

Immuunsüsteemi häired

Anafülaksia, allergilised reaktsioonid

Närvisüsteemi häired:

Febriilsed krambid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Angioödem, generaliseerunud nahareaktsioonid, urtikaaria

Interpandeemilised trivalentssed vaktsiinid

Interpandeemiliste kolmevalentsete vaktsiinide turustamisjärgsel vaatlusel on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

Hary:

Neuralgia, mööduv trombotsütopeenia.

Väga hary:

Mööduva neeruhaaratusega vaskuliit.

Neuroloogilised häired, nagu entsefalomüeliit, neuriit ja Guillain Barré sündroom.

See ravim 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: gripivaktsiin, ATC kood J07BB02.

Käesolev ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab uue informatsiooni antud ravimi kohta üle regulaarselt ja käesolev ravimi omaduste kokkuvõte kaasajastatakse vajadusel.

Mudelvaktsiinid sisaldavad gripiviiruse antigeene, mis erinevad hetkel ringlevatest gripiviirustest. Neid antigeene võib lugeda „uuteks” antigeenideks, mistõttu on võimalik imiteerida situatsiooni, kus sihtpopulatsioon on immunoloogiliselt naiivne. Mudelvaktsiinidega saadav informatsioon toetab pandeemilise vaktsiini puhul rakendatavat strateegiat: mudelvaktsiinidega saadud kliinilise immunogeensuse, ohutuse ja reaktogeensuse andmed laienevad pandeemilistele vaktsiinidele.

Kliinilistest uuringutest, kus päeval 0 ja 21 manustati Pandemrix'i versiooni, mis sisaldas HA tuletatud tüvest A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), on järgmised andmed:

- ohutuse ja immunogeensuse andmed tervete täiskasvanute kohta, kaasa arvatud eakad
- piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed tervete laste kohta vanuses 3...9 aastat, kes said 0,5 ml või 0,25 ml (st pool täiskasvanu annusest).
- immunogeensuse andmed tervete täiskasvanute kohta vanuses 18...60 aastat, kes said kaks annust 0,5 ml intervalliga 3 nädalat kuni 6 kuud kahe annuse vahel.
- piiratud ristuva reaktogeense immunogeensuse andmed A/Indonesia/5/2005 kohta tervetel täiskasvanutel, sh eakad ja tervetel lastel vanuses 3...9 aastat.
- piiratud immunogeensuse andmed tervete täiskasvanute kohta vanuses 18...60 aastat, kes said ühe annuse AS03-adjuveeritud vaktsiini, mis sisaldas 3,75 µg HA tuletatud A/Indonesia/05/2005 tüvest manustatuna ühte või kahte Pandemrix annust, mis sisaldas HA tuletatud /Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Täiendavate andmete saamiseks H5N1 uuringute kohta tutvuge palun pandeemilise gripivaktsiini (H5N1) (inaktiveeritud purustatud viirus, adjuveeritud) ravimi omaduste kokkuvõttega.

Immuunvastus Pandemrix'ile (H1N1).

Pandemrix (H1N1) kliinilistest uuringutest on käesoleval ajal saadaolevad andmed järgmised:

- piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Pandemrix'i (H1N1) ühe annuse manustamist tervetele täiskasvanutele vanuses 18...79 aastat.
- piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud pärast 2 annuse Pandemrix (H1N1) manustamist tervetele täiskasvanutele vanuses 18...60 aastat.
- väga piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Pandemrix'i (H1N1) ühe annuse manustamist tervetele täiskasvanutele vanuses üle 80 aasta.
- piiratud immunogeensuse andmed, mis on saadud kolm nädalat pärast Pandemrix'i (H1N1) 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 Pandemrix'i (H1N1) 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 Pandemrix'i (H1N1) täiskasvanu annusest poole (st 0,25 ml) ühekordset manustamist tervetele lastele vanuses 6...35 kuud.

Täiskasvanud vanuses 18...60 aastat

Kahes kliinilises uuringus (D-Pan H1N1-007 ja D-Pan H1N1-008), milles hinnati AS03-adjuveeritud vaktsiini immunogeensust, mis sisaldas 3,75 µg HA-d tuletatud tüvest A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane, 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 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.

Eakad (>60 aasta)

Uuringus D-Pan H1N1-008 hinnati ka AS03-adjuveeritud vaktsiini immunogeensust, mis sisaldas 3,75 µg HA-d tuletatud tüvest A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane, 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 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.

Lapsed vanuses 10...17 aastat

Kahes kliinilises uuringus hinnati poole (0,25 ml) ja terve (0,5 ml) täiskasvanute annuse AS03- adjuveeritud vaktsiini, mis sisaldas 3,75 µg HA-d tuletatud tüvest A/California/7/2009 (H1N1)v- sarnane, 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			
	Pool annust		Terve annus	
	Isikute koguarv N=58 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=38 [95% CI]	Isikute koguarv N=97 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=61 [95% CI]
Seroprotektsiooni määr ¹	98.3% [90.8;100]	97.4% [86.2;99.9]	100% [96.3;100]	100% [94.1;100]
Serokonversiooni määr ²	96.6% [88.1;99.6]	97.4% [86.2;99.9]	96.9% [91.2;99.4]	100% [94.1;100]
Serokonversiooni faktor ³	46.7 [34.8;62.5]	67.0 [49.1;91.3]	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

Kliinilises uuringus 6...35 kuu vanustel tervetel lastel (stratifitseeritud vanusevahemikes 6 kuni 11, 12 kuni 23 ja 24...35 kuud), olid anti-HA antikehade vastused 21 päeva pärast esimest pooles suuruses täiskasvanu annuse (st 0,25 ml) manustamist 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 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.

⁴ kõik isikud olid enne vaktsineerimist seronegatiivsed.

Hemaglutinatsiooni 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).

Informatsioon mitte-kliinilistest uuringutest:

Vaktsiini võimet indutseerida kaitset homologsete ja heteroloogsete vaktsiini tüve variantide suhtes hinnati mitte-kliinilises uuringus tuhkrute mudelil.

Igas eksperimendis manustati neljale kuuest tuhkrust koosnevale grupile lihasesiseselt AS03 adjuveeritud vaktsiini, mis sisaldas H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14) HA-d. HA annuseid 15; 5; 1,7 või 0,6 mikrogrammi testiti homologs väljakutse uuringus ja annuseid 15; 7,5; 3,8 või 1,75 mikrogrammi heteroloogses väljakutse uuringus. Kontrollgrupi tuhkrud immuniseeriti kas ainult adjuvandiga, mitte-adjuveeritud vaktsiiniga (15 µg HA) või fosfaadiga puhverdatud soolalahusega. Tuhkrud vaktsineeriti päevadel 0 ja 21. Päeval 49 manustati neile trahheasse surmav annus H5N1/A/Vietnam/1194/04 või heteroloogset H5N1/A/Indonesia/5/05 viirust. Adjuveeritud vaktsiini saanud loomadest olid vastavalt 87% ja 96% kaitstud surmava homologse või heteroloogse viiruse vastu ning viiruse levik ülemistesse hingamisteedesse oli neil väiksem võrreldes kontrollgrupi

loomadega, mis viitab viiruse ülekande vähenenud riskile. Kõik loomad, kes kontrollgrupis said mitte-adjuveeritud vaktsiini või ainult adjuvanti surid või surmati nad surmaeelse seisundi tõttu kolm kuni neli päeva pärast viiruse manustamist.

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 H5N1 tüvega mudelvaktsiini, saadud mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suspensiooni viaal:

Polüsorbaat 80

Oktoksünool 10

Tiomersaal

Natriumkloriid (NaCl)

Dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4)

Kaaliumdivesinikfosfaat (KH_2PO_4)

Kaaliumkloriid (KCl)

Magneesiumkloriid (MgCl_2)

Süstevesi

Emulsiooni viaal:

Natriumkloriid (NaCl)

Dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4)

Kaaliumdivesinikfosfaat (KH_2PO_4)

Kaaliumkloriid (KCl)

Süstevesi

Abiained vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast segamist kasutada vaktsiin ära 24 tunni jooksul. Keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on demonstreeritud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks pakend sisaldab:

- ühes pakendis 50 korgiga (butüülkumm) viaali (I tüüpi klaas) 2,5 ml suspensiooniga.
- kahes pakendis 25 korgiga (butüülkumm) viaali (I tüüpi klaas) 2,5 ml emulsiooniga.

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

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pandemrix koosneb kahest konteinerist:

Suspensioon: mitmeannuseline viaal antigeeniga,

Emulsioon: mitmeannuseline viaal adjuvandiga.

Enne manustamist tuleb kaks komponenti omavahel segada.

Juhis vaktsiini segamiseks ja manustamiseks:

1. Enne kahe komponendi segamist tuleb emulsioonil (adjuvant) ja suspensioonil (antigeen) lasta saavutada toatemperatuur; iga viaali tuleb loksutada ja visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes. Nende esinemisel (sh kummiosakesed korgi küljest) tuleb vaktsiin ära visata.
2. Vaktsiini segamiseks võtta adjuvanti sisaldava viaali kogu sisu süstlasse ja lisada see antigeeni viaali.
3. Pärast adjuvandi lisamist antigeenile segu hoolikalt loksutada. Segatud vaktsiin on valkjase emulsioon. Juhul kui esineb teisi variante, tuleb vaktsiin ära visata.
4. Pärast segamist on Pandemrix'i kogus viaalis vähemalt 5 ml. Vaktsiini peab manustama vastavalt annustamise soovitudele (vt lõik 4.2).
5. Enne igat manustamist tuleb viaali hoolikalt loksutada ja visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes. Nende esinemisel (sh kummiosakesed korgi küljest) tuleb vaktsiin ära visata.
6. Iga vaktsiini 0,5 ml annus (terve annus) või 0,25 ml annus (pool annust) võetakse süstlasse ja manustatakse intramuskulaarselt.
7. Pärast segamist kasutada vaktsiin 24 tunni jooksul. Segatud vaktsiini võib säilitada kas külmkapis (2°C...8°C) või toatemperatuuril kuni 25°C. Kui segatud vaktsiini säilitatakse külmkapis, tuleb sel lasta saavutada toatemperatuur enne igakordset süstlasse võtmist.

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 NUMBRID

EU/1/08/452/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 20/05/2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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