

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Adjupanrix, suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks
Pandeemiline gripiviiruse vaktsiin (H5N1) (inaktiveeritud lõhustatud viirus, adjuveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Inaktiveeritud lõhustatud gripiviirus, mille antigeeni* sisaldus on ekvivalentne:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-14) 3,75 mikrogrammi**

* kultiveeritud munavalgul

** hemaglutiniin (HA)

Vaktsiin vastab Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitudele ja ELi otsusele pandeemia korral.

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

Mitmeannuselisest konteinerist segatud suspensiooni ja emulsiooni viaalid. Annuste arvu kohta viaalis vaata lõik 6.5.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Vaktsiin sisaldab 5 mikrogrammi tiomersaali ja 5 milligrammi polüsorbaati 80 (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks.

Suspensioon on värvitu, kergelt hägune vedelik.

Emulsioon on valkjass kuni kollakas homogeenne piimjas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral. Adjupanrixi tuleb kasutada vastavalt kehtivatele ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud vanuses alates 18 aastat

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Maksimaalse tõhususe tagamiseks tuleb teine 0,5 ml annus manustada vähemalt kolmenädalase intervalliga ja kuni 12 kuud pärast esimest annust.

Väga piiratud andmete alusel võib täiskasvanutel vanuses üle 80 aasta immuunvastuse saavutamiseks vajalikuks osutuda Adjupanrixi kahekordse annuse manustamine valitud kuupäeval ja uuesti vähemalt kolmenädalase intervalliga (vt lõik 5.1).

Lapsed

Lapsed vanuses 6 kuud kuni < 36 kuud:

Üks 0,125 ml annus (vastab neljandikule täiskasvanu annusest süste kohta) valitud kuupäeval.

Maksimaalse efektiivsuse tagamiseks manustada teine 0,125 ml annus vähemalt kolm nädalat pärast esimest annust.

Lapsed ja noorukid vanuses 36 kuud kuni < 18 aastat:

Üks 0,25 ml annus (vastab poolele täiskasvanu annusest süste kohta) valitud kuupäeval.

Maksimaalse efektiivsuse tagamiseks manustada teine 0,25 ml annus vähemalt kolm nädalat pärast esimest annust.

Lapsed vanuses < 6 kuu:

Adjupanrixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 kuu ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Immuniseerimine tuleb läbi viia lihasesisese süstena.

Kahekordse annuse manustamisel tuleks süsted teostada vastaspoolsetesse jäsemetesse, eelistatavalt deltalihasesse või reielihase eesmisse välimisse ossa (sõltuvalt lihasmassist).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis anafülaktiline (eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisosa või jääkide (muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd, gentamütsiinsulfaat ja naatriumdeoksükolaat) suhtes. Pandeemilises situatsioonis võib vajadusel siiski vaktsiini manustada, kuid tingimustel, et käepärast on elustamiseks vajalikud vahendid. Vt lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sarnaselt kõigile süstitavatele vaktsiinidele peab alati käepärast olema vastav meditsiiniline abi ja järelevalve, juhaks kui pärast vaktsiini manustamist peaks tekkima harva esinev anafülaktiline reaktsioon.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Ettevaatus on vajalik manustades vaktsiini isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus (muul kujul kui anafülaktiline reaktsioon) aktiivse toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine, tiomersaali või jääkide (muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd, gentamütsiinsulfaat ja naatriumdeoksükolaat) suhtes.

Kaasuv haigus

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

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Adjupanrixi ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veresoonde. Puuduvad andmed Adjupanrixi kasutamise kohta subkutaanselt. Seega peab tervishoiutöötaja hindama kasu ja potentsiaalseid riske, mis on seotud vaktsiini manustamisega trombotsütopeeniaga või ükskõik missuguse muu veritsushäirega isikule, mille korral on vastunäidustatud lihasesisene manustamine, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu ületab veritsusrisi.

Kaitse

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).

Sünkoop

Sünkoop (minestamine) võib tekkida pärast või isegi enne ükskõik missugust vaktsineerimist psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele. Sellega võivad kaasneda mitmed neuroloogilised nähud, näiteks mööduvad nägemishäired, paresteesiad ja toonilis-kloonilised jäsemeliigutused taastumise ajal. Oluline on rakendada ettevaatusabinõusid minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks.

Narkolepsia

Teise AS03-adjuvant-vaktsiiniga (Pandemrix H1N1, mida samuti valmistatakse samas tehases nagu Adjupanrixigi) tehtud epidemioloogilised uuringud on mitmes Euroopa riigis näidanud vaktsineeritud isikutel suuremat katapleksiaga või katapleksiata narkolepsia tekkeriski võrreldes vaktsineerimata isikutega. Lastel/noorukitel (kuni 20-aastased) on need uuringud näidanud 1,4 kuni 8 juhu lisandumist 100 000 vaktsineeritud isiku kohta. Üle 20-aastaste täiskasvanute kohta olemasolevad epidemioloogilised andmed on näidanud ligikaudu 1 juhu lisandumist 100 000 vaktsineeritud isiku kohta. Need andmed näitavad, et liigne risk näib vähenevat vastavalt vaktsineerimisaegse vanuse suurenemisega. Adjupanrixi kliinilistes uuringutes ei ole narkolepsiat täheldatud, kuid kliinilistel uuringutel ei ole võimsust tuvastada väga harva esinevaid kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus on sedavõrd väike nagu narkolepsial (umbes 1,1 juhtu/100 000 isikuaasta kohta).

Lapsed

Kliinilised andmed alla 6-aastastel lastel, kellele manustati kaks annust pandeemilise valmisoleku gripi vaktsiini (H5N1), näitavad palaviku (aksillaarne kehatemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) esinemissageduse suurenemist pärast teise annuse manustamist. Seega soovitakse väikelastel (nt kuni ligikaudu 6-aastastel lastel) pärast vaktsineerimist jälgida kehatemperatuuri ja rakendada palavikku alandavaid abinõusid (nt palavikuvastaste ravimite manustamine kliinilisest vajadusest lähtuvalt).

Abiained

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

Vaktsiin sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, st põhiliselt „kaaliumivaba“.

See vaktsiin sisaldab 5 milligrammi polüsorbaat 80 annuse kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad andmed Adjupanrixi manustamise kohta koos teiste vaktsiinidega. Juhul 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Praegu puuduvad andmed Adjupanrixi kasutamise kohta raseduse ajal.

H1N1v tüvest pärit HA-d sisaldavat AS03 adjuvandiga vaktsiini on manustatud naistele igas raseduse trimestris. Teave tulemuste kohta hinnanguliselt enam kui 200 000 raseduse ajal vaktsineeritud naisel on praegu piiratud. Puudub tõestusmaterjal negatiivsete tulemuste riski suurenemise kohta rohkem kui 100 raseduse põhjal, mida jälgiti prospektiivses kliinilises uuringus.

A/Vietnam/1194/2004 tüve sisaldava Adjupanrixi iga tehtud loomkatsed ei näita reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

Erinevate inaktiveeritud adjuvantideta sesoonsete vaktsiinidega vaktsineeritud rasedatelt naistelt saadud andmed ei näita malformatsioonide ega loote või vastsündinu toksilisuse esinemist.

Adjupanrixi kasutamist võib raseduse ajal kaaluda, kui see arvatakse olevat vajalik lähtuvalt ametlikest soovitustest.

Imetamine

Adjupanrixi võib kasutada imetavatel emadel.

Fertiilsus

Andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned kõrvaltoimed, mis on toodud lõigus 4.8 “Kõrvaltoimed”, võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilised uuringud on hinnanud allpool loetletud kõrvalnähtude esinemissagedust ligikaudu 5000-l üle 18-aastaselt (k.a) isikul, kellele manustati H5N1 vaktsiini koostisi, mis sisaldasid A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüve ja vähemalt 3,75 mikrogrammi HA/AS03.

Kahes kliinilises uuringus hinnati kõrvaltoimete esinemissagedust ligikaudu 824 lapsel vanuses 3 kuni < 18 aastat, kes said poole täiskasvanu annusest (0,25 ml), mis sisaldas A/Indonesia/2005 (H5N1) tüve ja vähemalt 1,9 mikrogrammi HA/AS03.

Kolmes kliinilises uuringus hinnati kõrvaltoimete esinemissagedust ligikaudu 437 lapsel vanuses 6 kuud kuni < 36 kuud, kes said kas poole täiskasvanu annusest (0,25 ml) (n=400) või neljandiku täiskasvanu annusest (0,125 ml) (n=37).

Kõrvaltoimete loetelu

Teatatud kõrvaltoimed on järjestatud vastavalt esinemissagedusele:

Esinemissagedused esitatakse kujul:

Väga sage ($\geq 1/10$)

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

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

Harv ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\,000$)

Järgnevalt on toodud pandeemilise valmisoleku vaktsiinide kliinilistest uuringutest teatatud kõrvaltoimed (täpsema informatsiooni saamiseks pandeemilise valmisoleku vaktsiinide kohta vt lõik 5.1)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Täiskasvanud

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest annuse kohta:

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümfadenopaatia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus, unisus, paresteesia
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Seedetrakti sümptomid (näiteks iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Ekhümoos süstekohas, suurenenud higistamine
	Aeg-ajalt	Sügelus, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia, artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu, punetus, turse ja induratsioon süstekohas, väsimus, palavik
	Sage	Kuumatunne süstekohas ja süstekoha sügelus, gripilaadne haigus, värisemine
	Aeg-ajalt	Üldine halb enesetunne

Lapsed

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest annuse kohta:

Lapsed vanuses 6 kuni < 36 kuud

Andmed selle vanuserühma kohta on saadud kolme uuringu (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 ja Q-PAN-H5N1-023) ohutusandmete ühendamisel.

6 kuni < 36 (kuud)		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Unisus

Seedetrakti häired	Väga sage	Seedetrakti sümptomid (näiteks kõhulahtisus ja oksendamine)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve/makuloosne lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage ¹	Palavik ($\geq 38,0$ °C)
	Väga sage	Süstekoha valu
	Sage	Süstekoha punetus
	Sage	Süstekoha turse
	Aeg-ajalt	Süstekoha induratsioon
	Aeg-ajalt	Kooriku teke süstekohas
	Aeg-ajalt	Näo turse
	Aeg-ajalt	Süstekoha verevalum
	Aeg-ajalt	Süstekoha ekseem
	Aeg-ajalt	Sõlme teke vaktsinatsioonikohas

¹Palaviku esinemissagedus oli igas vanuserühmas suurem pärast teist annust võrreldes esimese annusega.

Lapsed vanuses 36 kuud kuni < 18 aastat

Andmed selle vanuserühma kohta on saadud kahe uuringu (D-PAN-H5N1-032 ja Q-PAN-H5N1-021) ohutusandmete ühendamisel

Organsüsteemi klass	Sagedus		Kõrvaltoimed
	3 kuni < 6 (aastat)	6 kuni < 18 (aastat)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Aeg-ajalt	Ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Aeg-ajalt	Unisus
	Aeg-ajalt	Väga sage	Peavalu
	NR	Aeg-ajalt	Hüpesteesia
	NR	Aeg-ajalt	Pearinglus
	NR	Aeg-ajalt	Sünkoop
	NR	Aeg-ajalt	Treemor
Seedetrakti häired	Sage		Seedetrakti sümptomid (näiteks iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine ja kõhuvalu)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt		Lööve
	NR	Sage	Liighigistamine
	NR	Aeg-ajalt	Nahahaavand
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Väga sage	Müalgia
	NR	Aeg-ajalt	Lihaste ja luustiku jäikus

	NR	Väga sage	Artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage		Süstekoha valu
	Sage ¹		Palavik ($\geq 38,0$ °C)
	Sage		Süstekoha punetus
	Sage		Süstekoha turse
	Aeg-ajalt	Väga sage	Väsimus
	Aeg-ajalt	Sage	Külmavärinad
	Aeg-ajalt	NR	Süstekoha verevalum
	Aeg-ajalt		Süstekoha sügelus
	NR	Aeg-ajalt	Aksillaarne valu

¹Palaviku esinemissagedus oli igas vanuserühmas suurem pärast teist annust võrreldes esimese annusega. NR=ei ole teatatud

Sarnased reaktogeensustulemused saadi kliinilises uuringus (D-PAN-H5N1-009), mis viidi läbi lastel vanuses 3...5 ja 6...9 aastat, kellest 102 uuritavat saadi Adjupanrixi kaks 0,25 ml annust; selles uuringus oli palavik sage, kuid selle esinemissagedus ei suurenenud pärast teist esmast annust. Lisaks täheldati ka järgmisi kõrvaltoimeid: ekhümoos süstekohas, värisemine ja suurenenud higistamine. Kõik kolm reaktsiooni olid sagedad.

Turustamisjärgsed andmed

Puuduvad turustamisjärgse vaatluse andmed pärast Adjupanrixi manustamist.

3,75 mikrogrammi A/California/7/2009 (H1N1) tüvest saadud HA-d sisaldavad AS03 adjuvandiga vaktsiinid

3,75 mikrogrammi A/California/7/2009 (H1N1) tüvest saadud HA-d sisaldavad AS03 adjuvandiga vaktsiinide turule tuleku järgses perioodis on teatatud järgmistest kõrvalnähtudest.

Immuunsüsteemi häired

Anafülaksia, allergilised reaktsioonid

Närvisüsteemi häired

Palavikukrambid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Angioödem, üldised nahareaktsioonid, urtikaaria

Interpandeemilised kolmevalentsed vaktsiinid

Interpandeemiliste kolmevalentsete vaktsiinide turustamisjärgsel vaatlusel on lisaks teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Aeg-ajalt:

Generaliseerunud nahareaktsioonid, kaasa arvatud nõgestõbi.

Hary:

Neuralgia, mööduv trombotsütopeenia.

Väga hary:

Mööduva neeruhaaratusega vaskuliit.

Neuroloogilised häired, nagu entsefalomüeliit, neuriit ja Guillaini-Barré sündroom.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC kood J07BB02.

Farmakodünaamilised toimed

See lõik kirjeldab pandeemilise valmisoleku vaktsiinide kliinilist kogemust.

Pandeemilise valmisoleku vaktsiinid sisaldavad gripiviiruse antigeene, mis erinevad hetkel ringlevatest gripiviirustest. Neid antigeene võib lugeda "uuteks" antigeenideks, mistõttu on võimalik imiteerida situatsiooni, kus sihtpopulatsioon on immunoloogiliselt naiivne. Pandeemilise valmisoleku vaktsiinidega saadav informatsioon toetab pandeemilise vaktsiini puhul rakendatavat strateegiat: pandeemilise valmisolekuga vaktsiinidega saadud kliinilise immunogeensuse, ohutuse ja reaktogeensuse andmed laienevad pandeemilistele vaktsiinidele.

Täiskasvanud

18...60-aastased täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes, milles hinnati AS03-adjuveeritud vaktsiini immunogeensust, mis sisaldas 3,75 mikrogrammi HA-d tuletatud tüvest A/Vietnam/1194/2004, isikutel vanuses 18-60 aastat, olid anti-hemaglutiniini (anti-HA) antikehade vastused järgmised:

anti-HA antikeha	A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus				
	0, 21 päeva graafik (D-Pan-H5N1-002)		0, 6 kuu graafik (D-Pan-H5N1-012)		
	21 päeva pärast esimest annust N = 925	21 päeva pärast teist annust N = 924	21 päeva pärast esimest annust N = 55	7 päeva pärast teist annust N = 47	21 päeva pärast teist annust N = 48
Seroprotektsiooni määr ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversiooni määr ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversiooni faktor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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.

Pärast 21 päeva või 6 kuu tagant antud kahte annust täheldati 96,0%-l isikutest 4-kordset seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri tõusu ja 98-100%-l oli tiiter vähemalt 1:80.

D-Pan-H5N1-002 uuringu uuritavaid jälgiti immuunvastuse püsimise osas ka edaspidi. Seroprotektsiooni määrad 6, 12, 24 ja 36 kuud pärast esimest annust olid järgmised.

anti-HA antikeha	A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus			
	6 kuud pärast 1. annust N = 256	12 kuud pärast 2. annust N = 559	24 kuud pärast 1. annust N = 411	36 kuud pärast 1. annust N = 387
Seroprotektsiooni määr ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

Kliinilises uuringus (Q-Pan-H5N1-001), milles kaks AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust manustati päevadel 0 ja 21 isikutele vanuses 18-60 aastat, olid antikeha vastused järgmised:

anti-HA antikeha	A/Indonesia/05/2005 immuunvastus		
	Päev 21 N = 140	Päev 42 N = 140	Päev 180 N = 138
Seroprotektsiooni määr ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Serokonversiooni määr ²	45,7%	96,4%	48,6%
Serokonversiooni faktor ³	4,7	95,3	5,2

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 seroposiitvased ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

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

Seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri 4-kordset tõusu täheldati 79,2%-l isikutel kakskümmend üks päeva pärast esimest annust, 95,8%-l kakskümmend üks päeva pärast teist annust ka 87,5%-l kuus kuud pärast teist annust.

Teises uuringus said 49 isikut vanuses 18...60 aastat kaks AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust päevadel 0 ja 21. Päeval 42 oli anti-HA antikeha serokonversiooni määr 98%, kõigil isikuil oli tekkinud seroprotektsioon ja serokonversiooni faktor oli 88,6. Lisaks olid kõigil isikutel neutraliseerivate antikehade tiiter vähemalt 1:80.

AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini (H5N1) poolt esilekutsutud rist-reaktiivne immuunvastus

Anti-HA vastused A/Indonesia/05/2005 suhtes pärast AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini (H5N1) manustamist olid järgmised:

anti-HA antikeha	A/Indonesia/5/2005		
	0, 21 päeva graafik (D-Pan-H5N1-002)	0, 6 kuu graafik (D-Pan-H5N1-012)	
	21 päeva pärast teist annust N = 924	7 päeva pärast teist annust N = 47	21 päeva pärast teist annust N = 48
Seroprotektsiooni määr* ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversiooni määr ²	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversiooni faktor ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA $\geq 1 : 40$

¹ seroprotektsiooni määr: isikute hulk 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 olid enne vaktsineerimist seropositiivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse GMT suhe.

Seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri 4-kordne tõus A/Indonesia/5/2005 suhtes saavutati > 90-l isikul pärast kahte annust graafikust sõltumata. Pärast 6-kuulise vahega manustatud kahte annust oli kõigil isikutel tiiter vähemalt 1:80.

D-Pan-H5N1-002 uuringu uuritavaid jälgiti edasi A/Indonesia/5/2005 vastaste anti-HA antikehade püsimise osas. Seroprotektsiooni määrad olid 6, 12, 24 ja 36 kuud hiljem vastavalt 2,2%, 4,7%, 2,4% ja 7,8%.

Erinevas uuringus (D-Pan-H5N1-007) 50-l isikul vanuses 18...60 aastat olid anti-HA antikeha seroprotektsiooni määrad 21 päeva pärast teist AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust 20% A/Indonesia/5/2005 suhtes, 35% A/Anhui/01/2005 suhtes ja 60% A/Turkey/Turkey/1/2005 suhtes.

AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini (H5N1) poolt esilekutsutud rist-reaktiivne immuunvastus

Pärast kahe AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annuse manustamist päevadel 0 ja 21 140 isikule vanuses 18...60 aastat, olid anti-HA antikehade vastused A/Vietnam/1194/2004 suhtes järgmised:

anti-HA antikeha	A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus	
	Päev 21 N = 140	Päev 42 N = 140
Seroprotektsiooni määr ¹	15%	59,3%
Serokonversiooni määr ²	12,1%	56,4%
Serokonversiooni faktor ³	1,7	6,1

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.

Päeval 180 oli seroprotektsiooni määr 13%.

Seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri 4-kordne tõus A/Vietnam suhtes saavutati 49%-l isikutel kakskümmend üks päeva pärast esimest annust, 67,3%-l kakskümmend üks päeva pärast teist annust ja 44,9%-l kuus kuud pärast teist annust.

Alternatiivsed manustamisskeemid

Uuringus D-H5N1-012 uuriti pikemat annustevahelist intervalli ning selle käigus manustati 18...60-aastastele isikutele kaks Adjupanrixi annust 6- või 12-kuulise vahega. 21 päeva pärast teist annust olid vaktsiini 6-kuulise vahega saanud uuritavatel seroprotektsiooni määr ja vaktsiinile reageerimise määr A/Vietnam/1194/2004 tüve puhul vastavalt 89,6% ja 95,7%. 21 päeva pärast teist annust olid vaktsiini 12-kuulise vahega saanud uuritavatel seroprotektsiooni määr ja vaktsiinile reageerimise määr vastavalt 92,0% ja 100%.

Selles uuringus täheldati ka ristreaktiivset immuunvastust A/Indonesia/5/2005 tüvele. 21 päeva pärast teist annust olid vaktsiini 6-kuulise vahega saanud uuritavatel seroprotektsiooni määr ja vaktsiinile reageerimise määr vastavalt 83,3% ja 100%. 21 päeva pärast teist annust olid vaktsiini 12-kuulise vahega saanud uuritavatel seroprotektsiooni määr ja vaktsiinile reageerimise määr vastavalt 84,0% ja 100%.

Üks AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annus manustatuna pärast ühte või kahte AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust

Kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-012) said isikud vanuses 18...60 aastat annuse AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi kas A/Vietnam/1194/2004-st või A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini kuus kuud pärast seda kui nad olid saanud üks või kaks AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini esmast annust vastavalt päeval 0 või päevadel 0 ja 21. Anti-HA vastused olid järgmised:

anti-HA antikeha	A/Vietnam suhtes 21 päeva pärast A/Vietnam kordusannust N = 46		A/Indonesia suhtes 21 päeva pärast A/Indonesia kordusannust N = 49	
	Pärast ühte esmast annust	Pärast kahte esmast annust	Pärast ühte esmast annust	Pärast kahte esmast annust
Seroprotektsiooni määr ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Korduse serokonversiooni määr ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Kordusfaktor ³	29,2	11,5	55,3%	45,6%

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

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

³ kordusfaktor: kordusvaktsineerimisjärgse ja kordusvaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

Hoolimata sellest, kas kuus kuud varem oli esmast vaktsiini antud üks või kaks annust, oli seroprotektsiooni määr A/Indonesia suhtes pärast AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust suurem kui 80% ja seroprotektsiooni määr A/Vietnam suhtes pärast AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust suurem kui 90%. Kõik isikud saavutasid neutraliseerivate antikehade tiitri vähemalt 1:80 mõlema viirusetüve suhtes sõltumata vaktsiinis sisalduvad HA-tüübist või eelnenud annuste arvust.

Teises kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-015) said 39 isikut vanuses 18...60 aastat annuse AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/5/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini neliteist kuud pärast seda kui nad olid saanud kaks AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust manustatuna päevadel 0 ja 21. Seroprotektsiooni määr A/Indonesia suhtes 21 päeva pärast kordusvaktsineerimist oli 92% ja 69,2% päeval 180.

Veel ühes kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-038) manustati 387 uuritavale vanuses 18...60 eluaastat 1 annus AS03 adjuvandiga vaktsiini, mis sisaldas 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/5/2005 tüvest saadud HA-d, 36 kuud pärast seda, kui nad olid saanud 2 annust A/Vietnam/1194/2004 vaktsiini. Seroprotektsiooni määr, kordusvaktsineerimise serokonversiooni määr ja kordusvaktsineerimise tegur A/Indonesia/5/2005 vastu olid 21 päeva pärast kordusvaktsineerimist vastavalt 100%, 99,7% ja 123,8.

Eakad (> 60-aastased)

Teises kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-010) said 297 isikut vanuses üle 60 aasta (stratifitseeritud vahemikena 61...70, 71...80 ja üle 80 aasta vanused) AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st (H5N1) tuletatud HA sisaldusega vaktsiini ühe või kaks annust päevadel 0 ja 21. 42. päeval olid anti-HA antikeha vastused järgmised:

anti-HA antikehad	Immuunvastus A/Vietnam/1194/2004 suhtes (42. päev)					
	61 kuni 70 aastat		71 kuni 80 aastat		üle 80 aasta	
	Üks annus N = 91	Kaks annust N = 92	Üks annus N = 48	Kaks annust N = 43	Üks annus N = 13	Kaks annust N = 10
Seroprotektsiooni määr ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Serokonversiooni määr ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Serokonversiooni faktor ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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 tekkis 4-kordne antikehade tiitri tõus;

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

Olgugi, et 42. päeval saavutati piisav immuunvastus AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st (H5N1) tuletatud HA sisaldusega vaktsiini üksikannuse kahe manustamise järel, täheldati vaktsiini topeltannuse kahe manustamise järel suuremat vastust.

Väga piiratud andmed seronegatiivsete isikute kohta vanuses üle 80 aasta (N = 5) näitavad, et ükski isikutest ei saavutanud seroprotektsiooni määra AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st (H5N1) tuletatud HA sisaldusega vaktsiini üksikannuse kahe manustamise järel. Ent vaktsiini topeltannuse kahe manustamise järel oli 42. päeval seroprotektsiooni määr 75%. Uuringu D-Pan-H5N1-010 uuritavaid jälgiti ka immuunvastuse püsivuse osas. Seroprotektsiooni määrad 6, 12 ja 24 kuud pärast vaktsineerimist olid järgmised:

anti-HA antikehad	Immuunvastus A/Vietnam/1194/2004 suhtes					
	6 kuud pärast vaktsineerimist		12 kuud pärast vaktsineerimist		24 kuud pärast vaktsineerimist	
	Üks annus (N = 140)	Kaks annust (N = 131)	Üks annus (N = 86)	Kaks annust (N = 81)	Üks annus (N = 86)	Kaks annust (N = 81)
Seroprotektsiooni määr ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

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

Lisaks tekkis 44,8%-l ja 56,1%-l uuritavatest vastavates annuserühmades 4-kordne seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri tõus 0-päevast kuni 42. päevani ja vastavalt 96,6%-l ja 100%-l isikutest oli 42. päeval tiiter vähemalt 1:80.

12 ja 24 kuud pärast vaktsineerimist olid neutraliseerivate antikehade tiitrid järgmised:

Seerumi neutraliseerivad antikehad	Immuunvastus A/Vietnam/1194/2004 suhtes			
	12 kuud pärast vaktsineerimist		24 kuud pärast vaktsineerimist	
	Üks annus N = 51	Kaks annust N = 54	Üks annus N = 49	Kaks annust N = 54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonversiooni määr ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq 1:80$ ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ Geomeetriline keskmine tiiter.

² Seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri 4-kordne suurenemine.

³ Uuritavate % seerumi neutraliseerivate antikehade tiitriga vähemalt 1:80.

297-l üle 60-aastaselt isikul olid anti-HA antikehade seroprotektsiooni ja serokonversiooni määrad A/Indonesia/5/2005 suhtes 42. päeval pärast AS03-adjuveeritud, 3,75 mikrogrammi A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini kahte annust 23% ja serokonversiooni

faktor oli 2,7. Neutraliseerivate antikehade tiiter vähemalt 1:40 või vähemalt 1:80 saavutati vastavalt 87%-l ja 67%-l 87-st uuritud isikust.

Ühe annuse saanud D-Pan-H5N1-010 uuringu uuritavaid jälgiti edasi A/Indonesia/5/2005 vastaste anti-HA antikehade püsivuse osas. 12 ja 24 kuud hiljem olid seroprotektsiooni määrad vastavalt 16,3% ja 4,7%. A/Indonesia/5/2005 vastaste neutraliseerivate antikehade serokonversiooni määrad olid 12 ja 24 kuu möödudes vastavalt 15,7% ja 12,2%. Uuritavate osakaal, kellel saavutati neutraliseerivate antikehade tiiter > 1/80, oli 12 ja 24 kuu möödudes vastavalt 54,9% ja 44,9%.

Lapsed (lapsed vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat)

Lapsed vanuses 6 kuni < 36 kuud

Kliinilises uuringus (Q-Pan-H5N1-023) manustati 37-le 6 kuni < 36 kuu vanusele lapsele kaks 0,125 ml A/Indonesia/2005 H5N1 tüve sisaldavat annust päevadel 0 ja 21.

Selles vanuserühmas olid 42. päeval (21 päeva pärast teist annust) anti-HA immuunvastuse serokonversiooni määrad homoloogse (A/Indonesia/05/2005) tüve suhtes järgmised:

anti-HA antikehad	Immuunvastus A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml) suhtes
	21 päeva pärast teist annust (42. päev) N ¹ =33
Serokonversiooni määr ²	100%
Serokonversiooni faktor ³	168,2

¹ uuringuplaanile vastav (*according-to-protocol*, ATP) immunogeensuse kohort;

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 tekkis 4-kordne antikehade tiitri tõus;

³ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse (0-päev) retsiprookse HI tiitri suhe.

6 kuni < 36 kuu vanuste laste seas, kes said 0,125 ml annuse (Q-Pan H5N1-023), saavutas 100% (N = 31) vaktsiini toimel immuunvastuse A/Indonesia/05/2005, 96,9% (N = 32) heteroloogse tüve A/Vietnam/1194/2004 ja 96,9% (N = 32) heteroloogse tüve A/duck/Bangladesh/19097/2013 suhtes.

Uuringusse Q-Pan H5N1-023 kaasatud isikuid jälgiti homoloogse A/Indonesia/05/2005 tüve ja heteroloogse A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 ja A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 tüve vastase anti-HA immuunvastuse püsivuse suhtes 12 kuu möödudes. 6 kuni < 36 kuu vanustel lastel olid 12 kuud pärast teist annust serokonversiooni määrad järgmised:

anti-HA antikehad	0,125 ml			
	Immuunvastus A/Indonesia/05/2005 suhtes	Immuunvastus A/duck/Bangladesh/19097/2013 suhtes	Immuunvastus A/Vietnam/1194/2004 suhtes	Immuunvastus A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 suhtes
	12 kuud pärast teist annust N ¹ =33	12 kuud pärast teist annust N ¹ =29	12 kuud pärast teist annust N ¹ =29	12 kuud pärast teist annust N ¹ =29
Serokonversiooni määr ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹ uuringuplaanile vastav (ATP) immunogeensuse kohort 385. päeval (püsivus);

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 tekkis 4-kordne antikehade tiitri tõus.

Uuringus Q-PAN-H5N1-023 manustati 12. kuul pärast esmast vaktsinatsioonikuuri kahe 0,125 ml A/Indonesia/2005 (H5N1) tüve sisaldava annusega sama Q-H5N1 vaktsiini üks kordusannus. Anti-HA immuunvastust A/Indonesia/05/2005 suhtes hinnati 7 päeva pärast kordusannust. Serokonversiooni määrad olid järgmised:

anti-HA antikehad	0,125 ml			
	Immuunvastus A/Indonesia/05/200 5 suhtes	Immuunvastus A/duck/Bangladesh /19097/2013 suhtes	Immuunvastus A/Vietnam/1194/20 04 suhtes	Immuunvastus A/gyrfalcon/Washi ngton/41088- 6/2014 suhtes
	7 päeva pärast kordusannust N ¹ =33	7 päeva pärast kordusannust N ¹ = 29	7 päeva pärast kordusannust N ¹ = 29	7 päeva pärast kordusannust N ¹ = 29
Serokonversiooni määr ²	100%	100%	100%	51,7%

¹ uuringuplaanile vastav (ATP) immunogeensuse kohort 392. päeval pärast kordusannust;

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 tekkis 4-kordne antikehade tiitri tõus.

Lapsed vanuses 36 kuud kuni < 18 aastat

Kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-032) manustati 312-le 3 kuni < 18 aasta vanusele lapsele kaks 0,25 ml A/Indonesia/2005 H5N1 tüve sisaldavat annust päevadel 0 ja 21. Järgnevad tulemused on saadud uuritavate kohta, kes said 2 annust (päevadel 0 ja 21) H5N1 Indonesia tüvega ja ühe kordusannuse (182. päeval) H5N1 Turkey tüvega (1,9 mikrogrammi HA + AS03_B), 1 annuse (364. päeval) Havrixi. Kaksikümmend üks päeva pärast teist annust (42. päev) olid immuunvastused homoloogse tüve vastase serokonversiooni määra põhjal järgmised:

anti-HA antikehad	Immuunvastus A/Indonesia/05/2005 suhtes		Immuunvastus A/Turkey/01/2005 suhtes	
	21 päeva pärast teist annust N ¹ = 155		21 päeva pärast teist annust N ¹ = 155	
	Vanus 3 kuni < 10 aastat N ² = 79	Vanus 10 kuni < 18 aastat N ² = 76	Vanus 3 kuni < 10 aastat N ² = 79	Vanus 10 kuni < 18 aastat N ² = 76
Serokonversiooni määr ³	100%	98,7%	100%	97,4%
Serokonversiooni faktor ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹ 42. päeva ATP kohort (immunogeensuse kohort);

² 42. päeva ATP kohort (spetsiifilise vanusekategooria immunogeensuse kohort);

³ 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 tekkis 4-kordne antikehade tiitri tõus.

⁴ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse (0-päev) retsiprookse HI tiitri suhe.

Uuringu D-Pan-H5N1-032 uuritavaid jälgiti homoloogse A/Indonesia/05/2005 tüve ja heteroloogse A/Turkey/01/2005 tüve suhtes tekkinud immuunvastuse püsivuse suhtes 6 kuu möödudes. 3 kuni < 18 aasta vanuste laste 182. päeva serokonversiooni määrad olid järgmised:

anti-HA antikehad	Immuunvastus A/Indonesia/05/2005 suhtes		Immuunvastus A/Turkey/01/2005 suhtes	
	0-, 21-päeva skeem		0-, 21-päeva skeem	
	182. päev N ¹ = 155		182. päev N ¹ = 155	
	Vanus 3 kuni < 10 aastat N ² =79	Vanus 10 kuni < 18 aastat N ² =76	Vanus 3 kuni < 10 aastat N ² =79	Vanus 10 kuni < 18 aastat N ² =76
Serokonversiooni määr ³	83,5%	73,7%	55,7%	40,8%
Serokonversiooni faktor ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹ 42. päeva ATP kohort (immunogeensuse kohort);

² 42. päeva ATP kohort (spetsiifilise vanusekategooria immunogeensuse kohort);

³ 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 tekkis 4-kordne antikehade tiitri tõus.

⁴ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse (0-päev) retsiprookse HI tiitri suhe.

Pärast esmast vaktsinatsioonikuuri kahe 0,25 ml A/Indonesia/2005 (H5N1) tüve sisaldava annusega manustati 3 kuni < 18 aasta vanustele lastele 6. kuul üks D-H5N1 kordusannus, mis sisaldas A/Turkey/2005/HA tüve (D-PAN-H5N1-032). Kordusannuse järgset immunogeensust A/Indonesia/05/2005 suhtes hinnati 10 päeva möödudes (192. päev) ning antikehade püsivust 6 kuud (364. päev) pärast kordusannust. Serokonversiooni määrad ja serokonversiooni faktorid nendel aegadel olid järgmised:

anti-HA antikehad	Immuunvastus A/Indonesia/05/2005 suhtes ¹	
	192. päev N ¹ = 127	
	Vanus 3 kuni < 10 aastat N ² = 68	Vanus 3 kuni < 10 aastat N ² = 59
serokonversiooni määr ⁵	100%	100%
serokonversiooni faktor ⁶	142,6	94,4
	364. päev N ³ =151	
	Vanus 3 kuni < 10 aastat N ⁴ = 79	Vanus 3 kuni < 10 aastat N ⁴ = 72
serokonversiooni määr ⁵	100%	100%
serokonversiooni faktor ⁶	42,4	30,4

¹ 6. kuu ATP immunogeensuse kohort;

² 6. kuu ATP spetsiifilise vanusekategooria immunogeensuse kohort;

³ 12. kuu ATP immunogeensuse kohort;

⁴ 12. kuu ATP spetsiifilise vanusekategooria immunogeensuse kohort;

⁵ 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 tekkis 4-kordne antikehade tiitri tõus.

⁶ serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse (0-päev) retsiprookse HI tiitri suhe.

Sarnased immunogeensustulemused esmase vaktsinatsioonikuuri puhul saadi kliinilises uuringus (D-PAN-H5N1-009), kus osales 102 last vanuses 3...5 ja 6...9 aastat, kes said A/Vietnam/1194/2004 sisaldava Adjupanrixi kaks 0,25 ml annust. Lisaks hinnati selles uuringus immuunvastuse püsivust homologse A/Vietnam/1194/2004 suhtes kuni 24 kuud pärast teist annust. 24. kuul oli serokonversiooni määr 3...5-aastaste seas 38,3% ja 6...9-aastaste seas 22,9%. Täheldati ka ristreaktiivseid antikeha vastuseid heteroloogse tüve A/Indonesia/05/2005 suhtes, kuigi langustrendis, mis püsisid kuni 24 kuud pärast teist annust.

Informatsioon mittekliinilistest uuringutest:

Vaktsiini võimet indutseerida kaitset homoloogsete ja heteroloogsete vaktsiini tüve variantide suhtes hinnati mittekliinilises 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. HA annuseid 15; 5; 1,7 või 0,6 mikrogrammi testiti homoloogses 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 mikrogrammi 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 homoloogse 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.

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda ja kroonilise toksilisuse, lokaalse taluvuse, emaslooma fertiilsuse, embrüo/loote ja postnataalse toksilisuse (kuni laktatsiooni perioodi lõpuni) konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suspensiooni viaal

Polüsorbaat 80

Oktoksünool 10

Tiomersaal

Natriumkloriid (NaCl)

Dinaatrium hüdrogeen fosfaat dodekahüdraat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)

Kaalium dihüdrogeen fosfaat (KH_2PO_4)

Kaaliumkloriid (KCl)

Magneesiumkloriid heksahüdraat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)

Süstevesi

Emulsiooni viaal:

Natriumkloriid (NaCl)

Dinaatrium hüdrogeen fosfaat (Na_2HPO_4)

Kaalium dihüdrogeen fosfaat (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

5 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.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend:

- ühes pakendis 10 korgiga (butüülkumm) viaali (I tüüpi klaas) 2,5 ml suspensiooniga
- ühes pakendis 10 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

Adjupanrix 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 lasta emulsioonil (adjuvant) ja suspensioonil (antigeen) soojeneda toatemperatuurini (vähemalt 15 minutit), iga viaali tuleb loksutada ja visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes. Nende esinemisel (sh korgist pudenenud kummitükikesed) ei tohi vaktsiini segada.
2. Vaktsiini segamiseks võtta kogu adjuvanti sisaldava viaali sisu 5 ml süstlasse ja lisada see antigeeni viaali. Süstlale on soovitatav kinnitada 23-G nõel. Kuid kui selline nõelasuurus ei ole saadaval, võib kasutada ka 21-G nõela. Adjuvanti sisaldavat viaali tuleb hoida tagurpidi kergendamaks kogu sisu eemaldamist.
3. Pärast adjuvandi lisamist antigeenile segu hoolikalt loksutada. Segatud vaktsiin on valkjast kuni kollakas homogeenne piimjas vedelik emulsioon. Juhul kui esineb teisi variante, ei tohi vaktsiini manustada.
4. Pärast segamist on Adjupanrixi kogus viaalis vähemalt 5 ml. Vaktsiin tuleb manustada vastavalt soovitatud annustamisskeemile. (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 korgist pudenenud kummitükikesed) ei tohi vaktsiini manustada.

6. Iga vaktsiini 0,5 ml või 0,25 ml või 0,125 ml annus tõmmatakse sobiva skaalajaotusega süstlasse ja manustatakse lihasesse. Süstlale on soovitatav kinnitada mitte suurem kui 23-G nõel.
7. Pärast segamist tuleb vaktsiin manustada 24 tunni jooksul. Valmis vaktsiini tuleb hoida kas külmkapis (temperatuuril (2 °C...8 °C) või toatemperatuuril, mitte üle 25 °C. Kui segatud vaktsiini hoitakse külmkapis, tuleb sellel lasta enne iga vaktsiiniannuse eemaldamist soojeneda toatemperatuurini. (vähemalt 15 minutit).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Biologicals SA
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/578/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19. oktoober 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31. juuli 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilise(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

GlaxoSmithKline Biologicals
SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG filiaal
Zirkusstr. 40
01069 Dresden
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

Adjupanrixi tohib turustada ainult juhul, kui WHO/EL on välja andnud ametliku deklaratsiooni gripi pandeemiast ning tingimusel, et Adjupanrixi müügiloa hoidja on arvesse võtnud ametlikult väljakuulutatud pandeemia tüve variatsiooni.

- **Partii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Väljaspool pandeemia perioodi säilitatakse normaalset PSURi perioodilisust ja formaati, koos spetsiaalse AESI ülevaate ja võimalike kõrvaltoimetega, mis on seotud adjuvandiga. Lisatud peavad olema andmed käimasolevatest uuringutest, või kui võimalik siis pandeemilise valmisoleku tüvede tegelikust kasutusest ja kõik ohutusandmed adjuvandi süsteemi kohta.

Adjupanrixi ohutusprofiili efektiivseks monitoorimiseks ametlikult välja kuulutatud H5N1 gripipandeemia ajal valmistab GSK Biologicals ette igakuised lihtsustatud perioodilised ohutusaruanded, millega kaasneb kokkuvõtte vaktsiini jaotuse kohta, nagu on kirjeldatud inimravimite komitee (CHMP) soovitusel pandeemilise gripi vaktsiinide ravimiohutuse järelevalve plaanide kohta (EMA/359381/2009). Ohutusaruannete ettevalmistamist ja esitamist on kirjeldatud allpool.

Lihtsustatud perioodilise ohutusaruande eesmärgid

Inimravimite komitee poolt määratletud lihtsustatud perioodilise ohutusaruande eesmärgid on järgmised:

- teavitada pädevaid asutusi kõrvaltoimete teatistest, mis on saadud eelnevalt kindlaksmääratud ajaperioodi jooksul ning millel võib olla suurim tähendus riski-kasu suhte seisukohast pandeemia korral;
- märgistada esialgsed ohusignaalid ja seada need tähtsuse järjekorda edasiseks hindamiseks sobiva ajavahemiku jooksul.

Esitamise sagedus

- Kell käivitub alates esimesest esmaspäevast peale esimese vaktsiinipartii saatmist.
- Esimene andmebaasi sulgemise aeg on 28 päeva hiljem.
- Aruande esitamine ei toimu hiljem kui 43. päeval (15 päeva pärast andmebaasi sulgemist), nagu on kokku lepitud Euroopa Ravimiametiga (EMA) H1N1 gripipandeemia ajal, sest 14. päev pärast andmebaasi sulgemist langeb alati pühapäevale. Aruanded esitatakse kord kuus pandeemia esimese 6 kuu jooksul.
- Perioodilisus vaadatakse GSK Biologicals'i ja (kaas)raportööri poolt üle 6-kuulise intervalliga.

Lihtsustatud PSUR-i formaat

Aruandes peavad olema järgnevad koondandmete tabelid, kasutades CHMP soovitus (EMA/359381/2009) toodud formaati, alltoodud järjekorras:

1. Ülevaade kõikidest spontaansetest teatistest iga riigi kohta, jagatud vastavalt raporti tüübile (meditsiiniliselt kinnitatud või meditsiiniliselt kinnitamata) ja tõsidusele, raportiga kaetud aja jooksul ja kumulatiivselt.
2. Ülevaade kõigist spontaansetest kõrvaltoimetest vastavalt SOC-ile, *High Level Termile* (HLT) ja *Preferred Term* (PT) jagatud vastavalt raporti tüübile (meditsiiniliselt kinnitatud või meditsiiniliselt kinnitamata) ja kaasa arvatud fataalsete raportite arv, raportiga kaetud aja jooksul ja kumulatiivselt.
3. Erilist tähelepanu nõudvad kõrvaltoimed jagatud vastavalt raporti tüübile (meditsiiniliselt kinnitatud või mitte-meditsiiniliselt kinnitatud). AESI-d defineeritakse järgnevalt

- Neuriit: PT „Neuriit“
- Konvulsioon: kitsas standardiseeritud MedDRA päring (*Standardised MedDRA Query*, SMQ) „Konvulsioonid“
- Anafülaksia: kitsas SMQ „Anafülaktiline reaktsioon“ ja kitsas SMQ „Angioödeem“
- Entsefaliit: kitsas SMQ „Mittenakkuslik entsefaliit“
- Vaskuliit: kitsas SMQ „Vaskuliit“
- *Guillain-Barré* sündroom: kitsas SMQ „*Guillain-Barré* sündroom“ (PT-d „Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia“ ja „Demüeliniseeriv polüneuropaatia“ esitatakse „Demüelinisatsiooni“ kategooria all).
- Demüelinisatsioon: kitsas SMQ „Demüelinisatsioon“ (kuna GBS on samuti hõlmatud sellesse SMQ-sse, võib esineda kattumisi juhtumite arvu osas nende kahe kategooria osas).
- *Belli* parees: PT „*Belli* parees“
- Narkolepsia: PT „Narkolepsia“; SMQ „Konvulsioonid“; SMQ „Generaliseerunud krambihood pärast immuniseerimist“; SMQ „Immuunsüsteemi vahendatud autoimmuunhäired“.
- Autoimmuunne hepatiit: PT „Autoimmuunne hepatiit“; SMQ „Immuunsüsteemi vahendatud autoimmuunhäired“.

- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine:
PT „Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine“; SMQ „Maksaga seotud uuringud, nähud ja sümptomid“.
 - Potentsiaalsed immuunsüsteemi vahendatud haigused:
GSKMQ_pIMD.
4. Ettearvamatut tõsine kõrvaltoime (SOC, HLT, PT) jagatud vastavalt raporti tüübile (meditsiiniliselt kinnitatud või mitte-meditsiiniliselt kinnitatud), raportiga kaetud aja jooksul ja kumulatiivselt.
 5. Kõik spontaansed kõrvaltoimed vanusegruppide järgi, vastavalt SOC-ile, HLT-le ja PT-le jagatud vastavalt raporti tüübile (meditsiiniliselt kinnitatud või mitte-meditsiiniliselt kinnitatud), raportiga kaetud aja jooksul ja kumulatiivselt. Kasutada järgnevaid vanusegruppe: < 2-aastased, 2...8-aastased, ≥ 9-aastased ja vanus teadmata.
 6. Kõik spontaansed kõrvaltoimed (SOC, HLT, PT), mis esinevad rasedatel naistel jagatud vastavalt raporti tüübile (meditsiiniliselt kinnitatud või mitte-meditsiiniliselt kinnitatud), raportiga kaetud aja jooksul ja kumulatiivselt.

Andmete koondamisel järgitakse järgmisi printsiipe:

- Perioodilise ohutusaruande tabel 1 põhineb teatiste arvul, samal ajal kui kõik teised tabelid põhinevad reaktsioonide arvul (esitatud PT tasemel, järjestatud SOC ja HLT alusel).
- Kõik tabelid põhinevad üldistel ja mitte tootespetsiifilistel andmetel, mis lähtub eeldusest, et toote nimetust ei esitata märkimisväärse osa juhtude puhul. Tootespetsiifilisi andmeid hinnatakse signaalide hindamise ajal.
- „Kumulatiivselt“ tähendab kõiki kõrvaltoimeid vaktsiini kasutamisest alates.
- Kõik mitte-meditsiiniliselt kinnitatud kõrvaltoimed on need, mis on sisestatud GSK ülemaailmsesse kliinilise ohutuse andmebaasi (ARGUS) andmebaasi sulgemise ajaks. Need, mida ei jõutud sisestada, raporteeritakse järgmises perioodilises ohutusaruandes.
- „Tõsine“ viitab tõsidusele tulemustel põhinevate regulatiivsete kriteeriumide alusel; seda definitsiooni kasutatakse kõigis tabelites.
- CIOMS I vormid fataalsete juhtude jaoks ja GBS aruanded on toodud lisades.

Esitatakse lühike kokkuvõte, kus on välja toodud uute kõrvaltoimete teatiste koguarv alates viimasest lihtsustatud perioodilisest ohutusaruandest ning kinnitatud signaalid ja muret põhjustavad valdkonnad, signaalide hindamise tähtsuse järjekord (mitme signaali korral) ja signaali täieliku hindamisaruande esitamise tähtsused.

Rasedatel esinevad signaalid on kokku võetud tabelis, mis sisaldab järgmisi andmeelemente: gestatsiooniaeg vaktsineerimise ajal, gestatsiooniaeg kõrvaltoime ilmnemise ajal, kõrvaltoime ja lõpptulemus.

Vaktsiini jaotamise raport

Panemaks ohutusaruannet konteksti, lisatakse kokkuvõtte vaktsiini jaotusest ja esitatakse detailsed arvud vaktsiini annustest, mida jaotati:

- i) EL liikmesriigid aruande perioodil partii numbrite järgi,
- ii) EL liikmesriigid kumulatiivselt ja
- iii) ülejäänud maailm

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Pandeemia ajal kogub avalduse esitaja pandeemia vaktsiini kliinilise ohutuse ja efektiivsuse andmed ja esitab need andmed CHMP-le hindamiseks.	Sõltub esimese pandeemia toimumisajast alates vaktsiini kasutuselevõttust.
Pandeemia ajal viib avalduse esitaja läbi prospektiivse grupi uuringu, nagu on kindlaks määratud ravimohutuse kavas.	Sõltub esimese pandeemia toimumisajast alates vaktsiini kasutuselevõttust.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PAKENDIS 1 PAKK 10 SUSPENSIOONI VIAALIGA JA 1 PAKKI 10 EMULSIOONI VIAALIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Adjupanrix, suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks
Pandeemiline gripiviiruse vaktsiin (H5N1) (inaktiveeritud purustatud viirus, adjuveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

Inaktiveeritud purustatud gripiviirus, mille antigeeni sisaldus on ekvivalentne:

A/VietNam/1194/2004 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-14) 3,75 mikrogrammi*

Adjuvant AS03 sisaldab skvaleeni, DL- α -tokoferooli ja polüsorbaat 80

* hemaglutiniin

3. ABIAINED

Polüsorbaat 80
Oktoksünool 10
Tiomersaal
Naatriumkloriid (NaCl)
Dinaatrium hüdrogeen fosfaat dodekahüdraat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)
Dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4)
Kaalium dihüdrogeen fosfaat (KH_2PO_4)
Kaaliumkloriid (KCl)
Magneesiumkloriid heksahüdraat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks

10 suspensiooni (antigeeni) viaali
10 emulsiooni (adjuvandi) viaali

Ühe suspensiooni viaali (2,5 ml) ja ühe emulsiooni viaali (2,5 ml) segamisel saadav maht vastab **10-le 0,5 ml vaktsiiniannusele**.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Enne manustamist segada suspensioon emulsiooniga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/578/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PAKENDIS 10 VIAALI SUSPENSIOONIGA**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Adjupanrix, suspensioon süsteemulsiooni valmistamiseks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Inaktiveeritud purustatud gripiviirus, sisaldab antigeeni* ekvivalentne 3,75 mikrogrammile hemaglutiniinile/annuses

*Antigeen: A/VietNam/1194/2004 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-14)

3. ABIAINED

Abiained
Polüsorbaat 80
Oktoksünool 10
Tiomersaal
Naatriumkloriid
Dinaatrium hüdrogeen fosfaat dodekahüdraat
Kaalium dihüdrogeen fosfaat
Kaaliumkloriid
Magneesiumkloriid heksahüdraat
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Antigeeni süstesuspensioon
10 viaali: suspensioon
2,5 ml viaal
Pärast adjuvandi emulsiooniga segamist: **10 0,5 ml annust**

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Enne manustamist segada suspensioon adjuvandi emulsiooniga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/578/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PAKENDIS 10 VIAALI EMULSIONIGA**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Adjupanrix, emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained:
Naatriumkloriid
Dinaatrium hüdrogeen fosfaat
Kaalium dihüdrogeen fosfaat
Kaaliumkloriid
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Adjuvanti süsteemulsioon
10 viaali: emulsioon
2,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Enne manustamist emulsioon antigeeni suspensiooniga segada.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/578/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
SUSPENSIOONI VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Antigeeni suspensioon et saada
Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-14)
im

2. MANUSTAMISVIIS

Enne manustamist segada adjuvandi emulsiooniga

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast segamist: Kasutada 24 tunni jooksul ja hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Valmistamise kuupäev ja kellaaeg:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml
Pärast segamist adjuvandi emulsiooniga: 10 0,5 ml annust

6. MUU

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C), mitte lasta külmuda, hoida valguse eest kaitstult.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
EMULSIOONI VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Adjuvandi emulsioon et saada
Adjupanrix
im

2. MANUSTAMISVIIS

Enne manustamist segada antigeeni suspensiooniga

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml

6. MUU

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C), mitte lasta külmuda, hoida valguse eest kaitstult.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Adjupanrix, suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks

Pandeemiline gripiviiruse vaktsiin (H5N1) (inaktiveeritud purustatud viirus, adjuveeritud)

Enne vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- See vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib ka olla selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Adjupanrix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Adjupanrixi kasutamist
3. Kuidas Adjupanrixi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Adjupanrixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Adjupanrix ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Adjupanrix ja milleks seda kasutatakse

Adjupanrix on vaktsiin, mida kasutatakse gripi profülaktikaks ametlikult välja kuulutatud pandeemia olukorras.

Pandeemiline gripp on gripp, mis võib esineda vähem kui 10 aasta või paari aastakümne järel ning mis levib kiiresti kogu maailmas. Pandeemilise gripi haigusnähud on sarnased tavalise gripiga, kuid võivad olla palju raskemad.

Kuidas Adjupanrix toimib

Vaktsiini manustamisel hakkab organismi kaasasündinud kaitsesüsteem (immuunsüsteem) tootma haiguse vastaseid kaitsekehasid (antikehasid). Vaktsiini ükski koostisosa ei põhjusta haigestumist grippi.

Nagu kõikide vaktsiinidega, ei pruugi Adjupanrix tagada täielikku kaitset kõikidel vaktsineeritutel.

2. Mida on vaja teada enne Adjupanrixi kasutamist

Ärge kasutage Adjupanrixi:

- kui teil on eelnevalt tekkinud eluohtlik allergiline reaktsioon selle vaktsiini koostisosa (need on loetletud lõigus 6) või ükskõik missuguse muu aine suhtes, mida vaktsiinis võib esineda väga väikeses koguses, näiteks: muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd, gentamüsiinsulfaat (antibiootikum) või naatriumdeoksükolaat suhtes.
 - Allergilisele reaktsioonile viitavad naha sügelus, hingamisraskused ja näo või keele turse.
 - Vaatamata sellele võib pandeemilises situatsioonis olla teie vaktsineerimine näidustatud. Seda juhul, kui käepärast on kohene meditsiiniline abi allergilise reaktsiooni raviks.

Ärge kasutage Adjupanrixi kui midagi eelnenust kehtib teie kohta.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega enne selle vaktsiini kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Adjupanrixi manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) või tiomersaali, muna- või kana-valgu, ovalbumiini, formaldehüüdi, gentamütsiinsulfaadi (antibiootikum) või naatriumdeoksükolaadi suhtes allergiline;
- kui teil on kõrge palavikuga (üle 38 °C) kulgev raske haigestumine. Tavaliselt lükatakse sellisel juhul vaktsineerimine edasi kuni tervenemiseni. Kerge haigestumine, nagu kerge külmetus, ei ole vaktsineerimise vastunäidustuseks, kuid siiski konsulteerige enne Adjupanrixi manustamist oma arstiga;
- kui teil on immuunsüsteemi häired. Teie organismi vastus vaktsiinile võib sellisel juhul jääda ebapiisavaks;
- kui teile tehakse vereanalüüs teatud viirushaiguste tuvastamiseks. Esimestel nädalatel pärast Adjupanrixi manustamist ei pruugi analüüsides vastused olla usaldatavad. Teavitage analüüse läbiviivat arsti Adjupanrixi hiljutisest manustamisest.
- kui teil on veritsusprobleemid või teil tekivad kergesti verevalumid.

Minestamine võib tekkida pärast nõelatorget või isegi enne seda. Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui olete mõne varasema süsti korral minestanud.

Kui mõni ülaltoodud väide kehtib ka teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige oma arsti või meditsiiniõega enne Adjupanrixi manustamist. Ülaltoodud juhtudel ei pruugi vaktsineerimine olla soovitatav või vajalik võib olla vaktsineerimise edasilükkamine.

Lapsed vanuses alla 6 aasta

Kui teie lapsele süstitakse vaktsiini, peate teadma, et kõrvaltoimed võivad pärast teise annuse manustamist olla tugevamad, eelkõige võib esineda kehatemperatuuri tõusu üle 38 °C. Seetõttu soovitatakse iga annuse manustamise järel jälgida kehatemperatuuri ja kasutada kehatemperatuuri alandavaid abinõusid (näiteks anda paratsetamooli või muid palavikku alandavaid ravimeid).

Muud ravimid ja Adjupanrix

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või olete hiljuti saanud mõnda teist vaktsiini.

Eriti rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui kasutate mingeid immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid (näiteks kortikosteroide või pahaloomulise kasvaja vastast kemoteraapiat). Adjupanrixi võib neil juhtudel ikkagi manustada, kuid organismi vastus vaktsiinile võib olla nõrk.

Adjupanrixi ei ole ette nähtud samaaegseks manustamiseks koos teiste vaktsiinidega. Juhul kui seda on siiski vaja teha, süstitakse teine vaktsiin teise õlavarde. Sellisel juhul võivad kõrvaltoimed olla tugevamad.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned kõrvaltoimed, mis on loetletud lõigus 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”, võivad mõjutada teie autojuhtimise või tööriistade ja masinate käsitlemise võimet. Enne nende tegevuste tegemist on parem jälgida, kuidas Adjupanrix teile mõjub.

Adjupanrix sisaldab tiomersaali

Adjupanrix sisaldab säilitusainena tiomersaali ja see aine võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Kui teil või teie lapsel on mingeid allergiaid, siis rääkige sellest oma arstile.

Adjupanrix sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Adjupanrix sisaldab ühe annuse kohta vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) ja vähem kui 1 mmol kaaliumit (39 mg). See on praktiliselt naatriumi- ja kaaliumivaba.

Adjupanrix sisaldab polüsorbaat 80

See ravim sisaldab 5 milligrammi polüsorbaat 80 annuse kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Adjupanrixi kasutada

Täiskasvanud alates 18 aasta vanusest

- Alates 18. eluaastast: teile manustatakse kaks Adjupanrixi annust (kumbki 0,5 ml). Teine annus tuleb manustada vähemalt kolm nädalat ja kuni 12 kuud pärast esimest annust.
- Alates 80. eluaastast: teile võidakse manustada kaks kahekordset Adjupanrixi annust. Kaks esimest süstet tehakse valitud kuupäeval ja kaks järgmist süstet tuleks eelistatavalt teha kolm nädalat hiljem.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni < 36 kuud

Teie lapsele manustatakse Adjupanrixi kaks annust (kumbki 0,125 ml annus vastab neljandikule täiskasvanu annusest süste kohta). Teine annus manustatakse eelistatavalt vähemalt kolm nädalat pärast esimest annust.

Lapsed ja noorukid vanuses 36 kuud kuni < 18 aastat

Teie lapsele manustatakse Adjupanrixi kaks annust (kumbki 0,25 ml annus vastab poolele täiskasvanu annusest süste kohta). Teine annus manustatakse eelistatavalt vähemalt kolm nädalat pärast esimest annust.

Teie arst või meditsiiniõde manustab teile Adjupanrixi.

- Adjupanrix manustatakse süstena lihasesse.
- Tavaliselt manustatakse vaktsiin õlavarde.
- Topeltannus manustatakse vastaspoolsetesse õlavartesse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Allergilised reaktsioonid

Allergilised reaktsioonid, mis võivad põhjustada ohtlikult madalat vererõhku. Seisundi mitteravimisel võib see põhjustada šokki. Teie arst teab, et tekkida võib allergiline reaktsioon, ning tal on esmaabivahendid kasutusvalmis.

Teised kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis ilmnesid täiskasvanutel alates 18 aasta vanusest

Väga sage: võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st

- Peavalu
- Väsimus
- Süstekoha valu, punetus, turse või kõvastumine
- Palavik
- Lihase-, liigesevalu

Sage: võivad esineda vähem kui 1 inimesel 10-st

- Süstekoha kuumustunne, sügelemine või verevalumite teke
- Suurenenud higistamine, külmavärinad, gripitaolised nähud
- Kaela, kaenlaaluste või kubeme lümfisõlmede suurenemine

Aeg-ajalt: võivad esineda vähem kui 1 inimesel 100-st

- Käte või jalgade surisemine või tuimus
- Unisus
- Peapööritus
- Kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus
- Sügelemine, lööve
- Üldine halb enesetunne
- Unetus

Kõrvaltoimed, mis tekkisid lastel vanuses 6 kuni < 36 kuud

Väga sage: need võivad tekkida rohkem kui ühe vaktsiiniannuse puhul 10st

- Seedetrakti sümptomid (nagu kõhulahtisus ja oksendamine)
- Söögiisu vähenemine
- Unisus
- Valu süstekohas
- Palavik
- Ärrituvus

Sage: need võivad tekkida kuni ühe vaktsiiniannuse puhul 10st

- Punetus ja turse süstekohas

Aeg-ajalt: need võivad tekkida kuni ühe vaktsiiniannuse puhul 100st

- (Kõva) tükk, koorik, verevalum või ekseem süstekohas
- Näo turse
- Lööve, sh punased laigud
- Nõgeslööve

Kõrvaltoimed, mis tekkisid lastel vanuses 3 kuni < 6 aastat

Väga sage: need võivad tekkida rohkem kui ühe vaktsiiniannuse puhul 10st

- Söögiisu vähenemine
- Unisus
- Valu süstekohas
- Ärrituvus

Sage: need võivad tekkida kuni ühe vaktsiiniannuse puhul 10st

- Seedetrakti sümptomid (nagu iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine ja kõhuvalu)
- Palavik
- Punetus ja turse süstekohas

Aeg-ajalt: need võivad tekkida kuni ühe vaktsiiniannuse puhul 100st

- Peavalu
- Lööve
- Lihasevalu
- Väsimus
- Külmaärritused
- Verevalum ja sügelus süstekohas

Kõrvaltoimed, mis tekkisid lastel vanuses 6 kuni < 18 aastat

Väga sage: need võivad tekkida rohkem kui ühe vaktsiiniannuse puhul 10st

- Peavalu
- Lihasevalu
- Liigesevalu
- Valu süstekohas
- Väsimus

Sage: need võivad tekkida kuni ühe vaktsiiniannuse puhul 10st

- Seedetrakti sümptomid (nagu iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine ja kõhuvalu)
- Liigihigistamine
- Palavik
- Punetus ja turse süstekohas
- Külmaärritused

Aeg-ajalt: need võivad tekkida kuni ühe vaktsiiniannuse puhul 100st

- Söögiisu vähenemine
- Ärrituvus
- Unisus
- Tuimus
- Peapööritus
- Minestamine
- Värisemine
- Lööve
- Nahahaavand
- Lihaste ja luustiku jäikus
- Sügelus süstekohas
- Kaenlaalune valu

3...9-aastastel lastel täheldati ka järgmisi kõrvaltoimeid: verevalumi teke, värisemine ja suurenenud higistamine.

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud H1N1 AS03 sisaldavate vaktsiinidega. Need võib ilmned ka Adjuvanrixi puhul. Kui teil esineb mõni alltoodud kõrvalnähtudest, rääkige sellest viivitamata oma arstile või meditsiiniõele.

- Allergilised reaktsioonid, mis võivad põhjustada ohtlikult madalat vererõhku. Seisundi mitteravimisel võib see põhjustada šokki. Teie arst teab, et tekkida võib allergiline reaktsioon, ning tal on esmaabivahendid kasutusvalmis
- Tõmbused
- Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas nõgeslööve (kublad)

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud paari päeva või nädala jooksul pärast gripivaktsiini manustamist iga-aastaselt gripi ennetamiseks tehtava rutiinse vaktsineerimise käigus. Need võivad ilmned ka Adjupanrixi puhul. Kui teil esineb mõni alltoodud kõrvalnähtudest, rääkige sellest viivitamata oma arstile või meditsiiniõele:

Väga harv: võivad esineda vähem kui 1 inimesel 10 000-st

- Probleemid aju ja närvidega, nagu kesknärvisüsteemi põletik (entsefalomüeliit), närvipõletik (neuriit) või teatud tüüpi halvatus, mida tuntakse Guillaini-Barré sündroomina
- Veresoonte põletik (vaskuliit). See võib põhjustada nahalöövet, liigesevalu ja neeruprobleeme

Harva: võivad esineda vähem kui ühel inimesel 1000st

- Tugev torkiv või tuikav valu mööda ühe või mitme närvi kulgu
- Trombotsüütide taseme langus. See võib põhjustada verejooksu või verevalumeid.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Adjupanrixi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Enne vaktsiini segamist:

Ärge kasutage suspensiooni ja emulsiooni pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 - 8 °C).

Hoida valguse eest kaitstult originaalpakendis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast vaktsiini segamist:

Pärast segamist tuleb vaktsiin säilitada temperatuuril kuni 25 °C ja kasutada ära 24 tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Adjupanrix sisaldab

- **Toimeaine:**
Purustatud gripiviirus, inaktiveeritud, sisaldab antigeeni*, mis on ekvivalentne alljärgnevaga:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) sarnane tüvi (NIBRG-14), 3,75 mikrogrammi** 0,5 ml kohta

* paljundatud munades

** väljendatuna hemaglutiniini mikrogrammidena

- **Adjuvant:**
Vaktsiin sisaldab adjuvanti AS03. See adjuvant sisaldab skvaleeni (10,69 milligrammi), DL- α -tokoferooli (11,86 milligrammi) ja polüsorbaat 80 (4,86 milligrammi). Adjuvante kasutatakse parema immuunvastuse saavutamiseks.
- **Abiained:**
Abiained on polüsorbaat 80, oktoksünool 10, tiomersaal, naatriumkloriid (NaCl), dinaatriumvesinikfosfaat dodekahüdraat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4), kaaliumdihvesinikfosfaat (KH_2PO_4), kaaliumkloriid (KCl), magneesiumkloriid heksahüdraat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$), süstevesi.

Kuidas Adjupanrix välja näeb ja pakendi sisu

Suspensioon on värvitu hele opalestseeruv vedelik.

Emulsioon on valkjaskuni kollakas homogeenne piimjas vedelik.

Enne vaktsiini manustamist segatakse kaks osa kokku. Kokkusegatud vaktsiin on valkjaskuni kollakas homogeenne piimjas vedelemulsioon.

Adjupanrixi üks pakend sisaldab:

- ühes pakendis 10 viaali 2,5 ml suspensiooniga (antigeen)
- ühes pakendis 10 viaali 2,5 ml emulsiooniga (adjuvant)

Müügiloo hoidja ja tootja

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle vaktsiini kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a/n.v
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a/n.v
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ning vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajale:

Adjupanrix 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) soojeneda toatemperatuurini (vähemalt 15 minutit), iga viaali tuleb loksutada visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes. Nende (sh korgist pudenenud kummitükikesed) esinemisel ei tohi vaktsiini segada.
2. Vaktsiini segamiseks võtta kogu adjuvanti sisaldava viaali sisu 5 ml süstlasse ja lisada see antigeeni viaali. Süstlale on soovitatav kinnitada 23-G nõel. Kuid kui selline nõelasuurus ei ole saadaval, võib kasutada ka 21-G nõela. Adjuvanti sisaldavat viaali tuleb hoida tagurpidi kergendamaks kogu sisu eemaldamist.
3. Pärast adjuvandi lisamist antigeenile segu hoolikalt loksutada. Segatud vaktsiin on valkjas kuni kollakas homogeenne piimjas vedelik emulsioon. Juhul kui esineb teisi variante, ei tohi vaktsiini manustada.
4. Pärast segamist on Adjupanrixi kogus viaalis vähemalt 5 ml. Vaktsiin tuleb manustada vastavalt soovitatud annustamisskeemile. (vt lõik 3, Kuidas Adjupanrixi kasutada).
5. Enne igat manustamist tuleb viaali hoolikalt loksutada ja visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes. Nende esinemisel (sh korgist pudenenud kummitükikesed) ei tohi vaktsiini manustada.
6. Iga vaktsiini 0,5 ml või 0,25 ml või 0,125 ml annus tõmmatakse sobiva skaalajaotusega süstlasse ja manustatakse lihasesse. Süstlale on soovitatav kinnitada mitte suurem kui 23-G nõel.
7. Pärast segamist tuleb vaktsiin manustada 24 tunni jooksul. Valmis vaktsiini tuleb hoida kas külmkapis (temperatuuril (2 °C...8 °C) või toatemperatuuril, mitte üle 25 °C. Kui segatud vaktsiini hoitakse külmkapis, tuleb sellel lasta enne iga vaktsiiniannuse eemaldamist soojeneda toatemperatuurini (vähemalt 15 minutit).

Vaktsiini ei tohi manustada veresoonde.

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.