

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

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

\* kultiveeritud kanamunades

\*\* hemaglutiniin

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

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

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

Abiained: vaktsiin sisaldab 5 mikrogrammi tiomersaali.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks.

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

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral.

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Annustamissoovituste puhul on arvestatud:

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

Aga samas ka:

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

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

#### Täiskasvanud vanuses 18...60 aastat:

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

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

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

#### Eakad (>60 aasta)

Üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

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

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

#### Lapsed ja noorukid vanuses 10...17 aastat

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

#### Lapsed vanuses 6 kuud kuni 9 aastat

Üks 0,25 ml annus vabalt valitud päeval.

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

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

#### Alla 6 kuu vanused lapsed

Selles vanusegrupis ei ole vaksineerimine hetkel soovitatav.

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

#### Manustamisviis

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

### **4.3 Vastunäidustused**

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

Vt lõik 4.4.

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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

Arepanrix'i ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veresoonde.

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

Endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientidel võib antikehade vastus olla ebapiisav.

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

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

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

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

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

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

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

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

Puuduvad andmed Arepanrix'i manustamise kohta üheaegselt teiste vaktsiinidega.

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

Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel võib immuunvastus olla langenud.

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

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

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

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

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

Arepanrix'i võib kasutada imetamise ajal.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

- Kliinilised uuringud

Teatatud kõrvaltoimed on järjestatud vastavalt esinemissagedusele:

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Väga harv ( $< 1/10000$ )

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: lümfadenopaatia

#### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus

#### Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Aeg-ajalt: pearinglus, paresteesia

#### Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: hingeldus

#### Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhulahtisus

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

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: higistamine

Aeg-ajalt: sügelus, lööve

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: liigesvalu, lihaskoevalu

Aeg-ajalt: seljavalu, lihaskoevalu jäikus, kaelavalu, lihasspasmid, jäsemevalu

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: valu süstekohas, väsimus

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

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

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

#### Täiskasvanud

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

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

## 10...17-aastased lapsed

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

### Lapsed vanuses 3...9 aastat

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

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>3...5-aastased</b>	<b>6...9-aastased</b>
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

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

### Lapsed vanuses 6...35 kuud

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

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

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

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

- Müügiloa saamise järgsed andmed

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

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

Immuunsüsteemi häired  
Anafülaksia, allergilised reaktsioonid

Närvisüsteemi häired:  
Febriilsed krampid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused  
Angioödem, generaliseerunud nahareaktsioonid, urtikaaria

Interpandeemilised trivalentsete vaktsiinid

Interpandeemiliste kolmevalentsete vaktsiinide turustamisjärgsel vaatlusel on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

Harv:  
Neuralgia, mööduv trombotsütopeenia.

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

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

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: gripivaktsiinid, ATC-kood: J07BB02.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

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

### Täiskasvanud 18...60-aastased

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

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 päeva pärast 1. annust		21 päeva pärast 2. annust		21 päeva pärast esimest annust	
	Isikute koguarv N=60 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=37 [95% CI]	Isikute koguarv N=59 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=37 [95% CI]	Isikute koguarv N=120 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=76 [95% CI]
Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	38.1	47.0	72.9	113.3	42.15 [33.43;53.16]	50.73 [37.84;68.02]

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

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

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

### Eakad (>60 aasta)

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

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus					
	61...70-aastased		71...80-aastased		>80-aastased	
	Isikute koguarv N=75 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=43 [95% CI]	Isikute koguarv N=40 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=23 [95% CI]	Isikute koguarv N=5 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaktsineerimist N=3 [95% CI]
Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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]

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

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

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaksineerimisjärgse ja vaksineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

### Lapsed vanuses 10...17 aastat

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

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

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

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

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaksineerimisjärgse ja vaksineerimiseelse 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 vaksineerimist N=27 [95% CI]	Isikute koguarv N=30 [95% CI]	Seronegatiivsed isikud enne vaksineerimist N=29 [95% CI]
Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup>	100% [88.4;100]	100% [87.2;100]	100% [88.4;100]	100% [88.1;100]
Serokonversiooni määr <sup>2</sup>	100% [88.4;100]	100% [87.2;100]	100% [88.4;100]	100% [88.1;100]
Serokonversiooni faktor <sup>3</sup>	32.4 [25.4;41.2]	36.4 [29.1;45.4]	36.3 [28.0;47.2]	37.4 [28.7;48.7]

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

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

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaksineerimisjärgse ja vaksineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

### Lapsed vanuses 6...35 kuud

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

anti-HA antikeha	A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane immuunvastus						
	6...11 kuud			12...23 kuud		24...35 kuud	
	Pärast 1. annust	Pärast 2. annust	Pärast 1. annust	Pärast 1. annust	Pärast 2. annust	Pärast 1. annust	Pärast 2. annust
	Isikute koguarv [95% CI]		Seronegatiivsed isikud enne vaksineerimist [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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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]

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

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

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaksineerimisjärgse ja vaksineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

<sup>4</sup> kõik isikud olid enne vaksineerimist 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).

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

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

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

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

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

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

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

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

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

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

<sup>2</sup> 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;

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaktsineerimisjärgse ja vaktsineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

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

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

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> serokonversiooni faktor: vaksineerimisjärgse ja vaksineerimiseelse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) suhe.

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

#### Informatsioon mitte-kliinilistest uuringutest:

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

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ei ole kohaldatav.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

# **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

## **6.1 Abiainete loetelu**

*Suspensiooni vial:*

Tiomersaal  
Naatriumkloriid (NaCl)  
Dinaatriumvesinikfosfaat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Kaaliumdivesinikfosfaat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Kaaliumkloriid (KCl)  
Süstevesi

*Emulsiooni vial:*

Naatriumkloriid (NaCl)  
Dinaatriumvesinikfosfaat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Kaaliumdivesinikfosfaat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Kaaliumkloriid (KCl)  
Süstevesi

Adjuvandid vt lõik 2.

## 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

## 6.3 Kõlblikusaeg

12 kuud.

Pärast segamist tuleb vaktsiin ära kasutada 24 tunni jooksul. Keemilist ja füüsilist kasutamisaegset stabiilsust on demonstreeritud 24 tundi temperatuuril  $24^\circ\text{C}$ .

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ( $2^\circ\text{C}\dots 8^\circ\text{C}$ ).

Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitsult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks pakend sisaldab:

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

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

## 6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Arepanrix koosneb kahest konteinerist:

Viaal A: mitmeannuseline vialal antigeeniga (suspensioon),

Viaal B: mitmeannuseline vialal adjuvandiga (emulsioon).

Enne manustamist tuleb kaks komponenti omavahel segada.

### Juhised vaktsiini segamiseks ja manustamiseks:

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

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/624/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 23/03/2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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



## LISA II

- A. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. **MÜÜGILOA TINGIMUSED**
- C. **MÜÜGILOA HOIDJA ERIKOHUSTUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

IB Biomedical Corporation of Quebec doing business as  
GlaxoSmithKline Biologicals North America  
2323 du parc Technologique Blvd.  
Saint-Foy, Quebec,  
Kanada G1P 4R8

Ravimpartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

**B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim.

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

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**
- Taotleja/Müügiloa hoidja (MH) lepib kokku liikmesriikidega meetmetes kindlustamaks A/H1N1 pandeemiavaktsiini identifitseerimist ja jälgitavust manustatuna igale patsiendile, vähendamaks ravivigu ja aitamaks patsientidel ja tervishoiutöötajatel raporteerida kõrvaltoimetest. MH peaks kontrollima teiste pandeemilise gripi vaktsiinide pakendeid mida turustatakse EL-s, võimaliku pakendite segiajamise suhtes.
- Taotleja/MH lepib kokku liikmesriikidega mehhanismi, mis võimaldab patsientidele ja tervishoiutöötajatele pideva ligipääsu kaasajastatud informatsioonile kohta.
- Taotleja/MH lepib kokku liikmesriikidega sihtkommunikatsiooni tervishoiutöötajatele, mis peab hõlmama järgnevat:
  - Korrektnel moodus vaktsiini ette valmistamiseks enne manustamist.
  - Kõrvaltoimete tähtsusejärjestus raporteerimisel, st fataalsed ja eluohtlikud kõrvaltoimed, ootamatud tõsised kõrvaltoimed, erihuviga kõrvaltoimed (adverse events of special interest –AESI).
  - Minimaalne andmete hulk, mis kantakse individuaalsetesse juhtumi ohutusraportitesse, kindlustamaks hindamine ja igale isikule manustatud vaktsiini identifitseerimine, kaasa arvatud vaktsiini nimi, vaktsiini tootja ja seerianumber.
  - Kuidas raporteerida kõrvaltoimeid, kui spetsiifiline teavitussüsteem on paika pandud.

- **MUUD TINGIMUSED**

*Partii ametlik kasutamiseks vabastamine:* vastavalt muudetud direktiivi 2001/83/EC artiklile 114 toimub partii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

*Ravimi ohutusseire süsteem:*

MH kindlustab ravimi ohutusseire süsteemi olemasolu, nagu on kirjeldatud versioonis 3.05 (kuupäevaga 4. september 2009), mis on kirjeldatud müügiloa avalduse moodulis 1.8.1 ja toimimise enne toote turustamise algust ja niikaua, kuni turustatav toode on kasutuses.

Periodilise ohutuaruande (PSUR-i) esitamine gripi pandeemia ajal:

Pandeemia ajal ei ole regulatsiooni (EC) nr. 726/2004 artiklist 24 lähtuv perioodiliste ohutuaruannete esitamise sagedus piisav pandeemia vaktsiini ohutuse jälgimiseks, millelt oodatakse suurt hulka kõrvaltoimete ilmumist lühikese ajaperioodi jooksul. Selline situatsioon nõuab ohutusinformatsiooni kiiret teavitamist, millel võib olla suurim tähendus riski-kasu tasakaalu hindamisele pandeemia ajal. Kogunenud ohutusalase teabe kohene analüüs ilmumise ulatuse valguses on kriitilise tähtsusega regulatiivsete otsuste langetamisel ja vaktsineerimist vajava elanikkonna kaitsel.

MH esitab igakuised lihtsustatud perioodilised ohutuaruanded ajakava, formaadi ja sisuga, mis on määratletud dokumendis „[CHMP ravimohutuse plaani soovitusel kuni osa riskijuhtimise plaanist koos müügiloa avaldusega pandeemilise gripi vaktsiinidele](#)“ (EMA/369381/2009) ja selle järgnevatel ajakohastatud versioonides.

*Riski vähendamise plaan:*

Müügiloa hoidja kohustub teostama uuringuid ja rakendama ravimohutusmeetmeid, mis on kirjeldatud müügiloa hoidja taotluse riski vähendamise plaani mooduli 1.8.2, versioon RMPv 4 (Jaanuar 2010 kuupäevaga), heakskiidetud ravimiohutuse plaanis ja järgnevatel CHMP poolt heakskiidetud riski vähendamise plaani uuendustes.

### **C. MÜÜGILOA HOIDJA ERIKOHUSTUSED**

Taotleja/Müügiloa hoidja viib läbi selleks ettenähtud aja jooksul järgmised uuringud, mille tulemuste põhjal toimub iga-aastane kestev kordusekspertiis ravimist saadava kasu/kahju kohta.

tegevusala	kirjeldus	kuupäev
kvaliteet	Taotleja/MH kohustub mitte vabastama partiisid, mis on valmistatud kasutades pikendatud vabanemisega formulatsioone/täitmisprotsessi kuni on esitatud ja heaskiidetud vajalikud valideerimisandmed (RR#7Q5)	31. jaanuar 2010
kvaliteet	Taotleja/MH kohustub määrama maksimaalselt 20% HA sisalduse languse toimeainele ja vaatama uuesti läbi kui saabuvad andmed H1N1 kohta. (Tuleneb 1 RR#13)	26. veebruar 2010
Kliiniline	Taotleja/MH kohustub esitama lühendatud raporti järgmiste lastel läbiviidud uuringute kohta Uuring Q-Pan H1N1-003 (6 kuused-8 aastased, annuse leiud,)  <ul style="list-style-type: none"> <li>- lühendatud raport 1. annuse järgselt, 1 laine - (immunogeensuse andmed, väljenunud ja vähem väljendunud sümptomid, SAE )</li> <li>- lühendatud raport 1. ja 2. annuse järgselt, 1. ja 2 laine (immunogeensuse andmed, väljendunud ja vähem väljendunud sümptomid, SAE)</li> </ul>	05. märts 2010  04. juuni 2010
Kliiniline	Taotleja/MH kohustub esitama lühendatud raporti järgmiste täiskasvanutega läbiviidud uuringute kohta: Uuring Q-Pan H1N1-001 lühendatud raport 1. annuse ja 2. annuse järgselt (≥ 18 aastased, annuse leiud, adjuveeritud vaktsiin vs tavaline)	30. aprill 2010
Kliiniline	Taotleja/MH kohustub esitama lühendatud raporti järgmiste täiskasvanutega läbiviidud uuringute kohta: Uuring Q-Pan H1N1-019 (18...60 aastased, TIV toime ja koosmanustamine)  <ul style="list-style-type: none"> <li>- lühendatud raport 3. annuse järgselt (immunogeensuse andmed, väljendunud ja vähem väljendunud sümptomid, SAE)</li> </ul>	04. juuni 2010
Kliiniline	Taotleja/MH kohustub esitama lühendatud raporti järgmiste lastega läbiviidud uuringute kohta:  Uuring Q-Pan H1N1-031 (9...17 aastased, Ohutus/Immunogeensus)  <ul style="list-style-type: none"> <li>- lühendatud raport 1. annuse ja 2. annuse järgselt (immunogeensuse andmed, väljendunud ja vähem väljendunud sümptomid, SAE)</li> </ul>	04. juuni 2010
Kliiniline	Taotleja/MH kohustub esitama lühendatud raporti järgmiste lastega läbiviidud uuringute kohta:  Uuring Q-Pan H1N1-032 (2...5 kuused, Ohutus/Immunogeensus)  <ul style="list-style-type: none"> <li>- lühendatud raport 1. annuse ja 2. annuse järgselt (immunogeensuse andmed, väljendunud ja vähem väljendunud sümptomid, SAE)</li> </ul>	08. juuli 2010 (jätkub isiksute kaasamine ja andmete kättesaadavus)
Ravimohutus	Taotleja/MH on kohustatud toetama ühte prospektiivset ja ühte retrospektiivset kohort ohutusuuringut	Ajakava on kirjeldatud riskiohjamise plaanis

	<p>Arepanrix'iga, kuhu on kaasatud vähemalt 9000 patsienti, vastavalt koos riski haldamise plaaniga sisse antud protokollile.</p> <p>Vahe- ja lõplikud tulemused esitada peale kättesaadavust kahe nädala jooksul.</p>	<p><i>Prospektiivne kohort uuring:</i> alustatud 23. Okt 2009; esimesed tulemusnäitajad on saadaval veebruaris 2010</p> <p><i>Retrospektiivne kohort uuring:</i> alustamise aeg veebruaris 2010; esialgne analüüs aprillis.</p>
Ravimohutus	Taotleja/MH kohustub esitama uuringukavandi detailid ja esitama Arepanrix'I uuringu tulemused rasedus registrisse	Tulemused, sh kogu eelnev analüüs, tuleb esitada (lihtsustatud) PSUR-is.
Ravimohutus	Taotleja/MH kohustub toetama Arepanrix'iga käigusolevaid efektiivsuse uuringuid ja esitama tulemused peale kättesaadavust ühe nädala jooksul.	<p>tulemused esitatakse peale kättesaadavust ühe nädala jooksul.</p> <p>Uuringut alustati oktoobris 2009; Lõplikku raportit eeldatakse aprillis 2010</p>
Ravimohutus	Taotleja/MH kohustub läbi viima müügiloo saamise järgse uuringu immunokomprimeeritud isikutel (täiskasvanud HIV patsiendid), mida juhivad PCIRN (Public Health Agency of Canada - Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) ja esitama lõplikud tulemused.	Kaasajastatud staatus ja saadaolevad tulemused, sh kõik eelanalüüsid, tuleb esitada (lihtsustatud) PSUR-is.
Ravimohutus	<p>MH kohustub kohele uurima ilmnevat ohutuse ja efektiivsuse probleemi, mis mõjutavad vaktsiini kasu-riski suhet.</p> <p>MH peab esitama aruande kõikidest olulistest andmebaasidest, mis on kasutusvalmis, et võimaldada vaktsiini kasu-riski suhet mõjutavate probleemide kohest uurimist.</p> <p>Andmebaase puudutavatest detailidest (nt andmete allikas, andmete iseloomustus, võimalik analüüsimine) ei ole vaja teatada.</p>	Nende allikate iseloomustus ja põhjendatus tuleb kooskõlastada EMEAgaga ühe kuu jooksul alates Euroopa Komisiooni otsusest väljastada müügiluba, et läbi viia täiendavaid uuringuid esile kerkinud kasu-riski suhte hindamiseks.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP, MILLES ON ÜKS PAKEND 50 SUSPENSIOONI VIAALIGA JA KAKS PAKENDIT 25 EMULSIOONI VIAALIGA**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arepanrix, suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks  
Pandeemilise gripi vaktsiin (H1N1) (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/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane tüvi (X-179A) 3,75 mikrogrammi\*

Adjuvant AS03 sisaldab skvaleeni, DL- $\alpha$ -tokoferooli ja polüsorbaat 80.

\* hemaglutiniin

### 3. ABIAINED

Tiomersaal  
Naatriumkloriid (NaCl)  
Dinaatriumvesinikfosfaat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Kaaliumdivesinikfosfaat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Kaaliumkloriid (KCl)  
Süstevesi

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks

50 viaali: suspensioon (antigeen)

50 viaali: emulsioon (adjuvant)

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

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intramuskulaarne  
Enne kasutamist loksutada  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte



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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Enne manustamist tuleb suspensioon ja emulsioon omavahel segada

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis  
Mitte hoida sügavkülmas  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

Hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/624/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAKEND 50 SUSPENSIOONI (ANTIGEEND) VIAALIGA

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Suspensioon Arepanrix'i süsteemulsiooni valmistamiseks  
Pandeemilise gripi vaktsiin (H1N1) (inaktiveeritud purustatud viirus, adjuveeritud) i.m.

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Inaktiveeritud purustatud gripiviirus, mille antigeeni\* sisaldus on ekvivalentne:  
3,75 mikrogrammi hemaglutiniini annuse kohta  
\* Antigeen: A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane tüvi (X-179A)

#### 3. ABIAINED

Abiained: tiomersaal, naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumdivesinikfosfaat, kaaliumkloriid, süstevesi

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Antigeeni süstesuspensioon  
50 viaali: suspensioon  
2,5 ml/viaal.  
Pärast segamist: **10 0,5 ml annust**

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intramuskulaarne  
Enne kasutamist loksutada  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Enne manustamist tuleb suspensioon segada adjuvantemulsiooniga

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte hoida sügavkülmas.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/624/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAKEND 25 EMULSIOONI (ADJUVANT) VIAALIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Emulsioon Arepanix'i süsteemulsiooni valmistamiseks

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Sisu: Adjuvant AS03 sisaldab skvaleeni (10,69 milligrammi), DL- $\alpha$ -tokoferooli (11,86 milligrammi) ja polüsorbaat 80 (4,86 milligrammi).

**3. ABIAINED**

Abiained: naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumdivesinikfosfaat, kaaliumkloriid, süstevesi

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Adjuvandi süsteemulsioon  
25 viaali: emulsioon  
2,5 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intramuskulaarne  
Enne kasutamist loksutada  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Enne manustamist tuleb emulsioon segada suspensiooniga

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte hoida sügavkülmas.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/624/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Arepanrix'i antigeeni süstesuspensioon  
Pandeemilise gripi vaktsiin i.m.  
A/California/7/2009 (H1N1)v-sarnane tüvi (X-179A)  
Intramuskulaarne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist segada adjuvandi emulsiooniga

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Pärast segamist: kasutada 24 tunni jooksul, hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Segamise kuupäev ja kellaeg:

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

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

**6. MUU**

Hoida temperatuuril 2°C...8°C, mitte hoida sügavkülmas, hoida valguse eest kaitstult.

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Arepanrix adjuvandi süsteemulsioon  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist segada antigeeni suspensiooniga

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕL ÜHIKUTE JÄRGI**

2,5 ml

**6. MUU**

Hoida temperatuuril 2°C...8°C, mitte hoida sügavkülmas, hoida valguse eest kaitstult.

Ravimil on müügiluba lõppenud



**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### **Arepanrix suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks**

Pandeemiline gripiviiruse vaktsiin (H1N1) (inaktiveeritud purustatud viirus, adjuveeritud)

**Kõige uuema informatsiooni saamiseks palun külastage Euroopa Raviameti (EMA) kodulehte: <http://www.ema.europa.eu/>.**

#### **Enne vaktsiini kasutamist lugege hoolikalt infolehte.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Arepanrix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Arepanrix'i kasutamist
3. Kuidas Arepanrix'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Arepanrix'i säilitada
6. Lisainfo

#### **1. Mis ravim on Arepanrix ja milleks seda kasutatakse**

Arepanrix on vaktsiin pandeemilise gripi ennetamiseks.

Pandeemiline gripp on gripi tüüp, mis võib esineda iga paari dekaadi järel ja mis levib kiiresti kogu maailmas. Pandeemilise gripi sümptomid on sarnased tavalise gripiga, kuid võivad olla palju raskemad.

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

Sarnaselt teistele vaktsiinidele ei taga ka Arepanrix kõikidele vaktsineeritutele täielikku kaitset.

#### **2. Mida on vaja teada enne Arepanrix'i kasutamist**

##### **Ärge kasutage Arepanrix'i:**

- kui teil on eelnevalt tekkinud eluohtlik allergiline reaktsioon Arepanrix'i mõne koostisosa (toimeained on loetletud pakendi infolehe lõpus) või vaktsiinis sisalduvate jääkide: muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd, gentamütsiinsulfaat (antibiootikum) või naatriumdeoksükolaat suhtes. Allergilisele reaktsioonile viitavad naha sügelus, hingamisraskused ja näo või keele turse. Vaatamata sellele võib pandeemilises situatsioonis olla teie vaktsineerimine näidustatud juhul, kui käepärast on kohene meditsiiniline abi allergilise reaktsiooni raviks.

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

##### **Eriline ettevaatus on vajalik vaktsiiniga Arepanrix:**

- kui teil on tekkinud allergiline reaktsioon mõne vaktsiini koostisosa, näiteks nagu tiomersaali, muna- või kanavalku, ovalbumiini, formaldehüüdi, gentamütsiinsulfaadi (antibiootikum) või naatriumdeoksükolaadi suhtes (vt lõik 6. „Lisainfo“);

- 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 konsulteerige enne Arepanrix'i manustamist oma arstiga;
- kui teil on halb immuunvastus (näiteks immuunosupressiivse ravi tõttu, st ravi kortikosteroididega või vähivastane kemoteraapia),
- kui teile tehakse vereanalüüs teatud viirushaiguste tuvastamiseks. Esimestel nädalatel pärast Arepanrix'i manustamist ei pruugi analüüsides vastused olla usaldatavad. Teavitage analüüse läbiviivat arsti Arepanrix'i hiljutisest manustamisest.

Ükskõik millise üllalootletud juhtumi puhul RÄÄKIGE SELLEST OMA ARSTILE VÕI MEDITSIIINIÕELE, vaktsineerimine ei pruugi olla soovitatav või on vajalik seda edasi lükata.

Kui teie laps saab vaktsiini, peate te arvestama sellega, et pärast teist annust võib kõrvaltoimete esinemine olla intensiivsem, eriti võib kehatemperatuur tõusta üle 38°C. Seetõttu on pärast iga annust soovitatav kehatemperatuuri jälgimine ja palavikku langetavate meetmete kasutamine (nagu paratsetamooli ja teiste palaviku langetavate ravimite andmine).

Palun rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on probleeme veritsuse või verevalumitega.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või meditsiiniõde, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid või olete hiljuti kasutanud mõnda teist vaktsiini.

Arepanrix võib manustada samaaegselt hooajalise gripi vaktsiiniga, mis ei sisalda adjuvanti.

Isikud, kes on saanud sessoonset gripivaktsiini, mis ei sisalda adjuvanti, võivad vähemalt 3 nädala pärast saada 'i.

Puuduvad andmed Arepanrix'i manustamise kohta teiste vaktsiinidega ning andmeid ei ole manustamise kohta koos AS03-sisaldavate vaktsiinidega, mis sisaldavad HA, tuletatud H1N1v tüvest, kasutades teist tootmisprotsessi samaaegselt teiste mitte adjuveeritud sesoonsete gripivaktsiinidega. Juhul kui seda ei ole võimalik vältida, tuleb vaktsiinid manustada erinevatesse jäsemetesse. Sellisel juhul peate olema teadlik, et kõrvaltoimed võivad olla tugevamad.

### **Rasedus ja imetamine**

Palun rääkige oma arstile, kui te olete rase, kahtlustate rasedust või plaanite rasestuda. Te peate arutama oma arstiga, kas teile võib manustada Arepanrix'i. Vaktsiini võib imetamise ajal manustada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Mõned kõrvaltoimed, mis on toodud lõigus 4, võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Oluline teave mõningate Arepanrix'i koostisainete suhtes**

Vaktsiin sisaldab säilitusainena tiomersaali ning on võimalik, et teil tekib allergiline reaktsioon. Rääkige oma arstile, kui teil on mingeid teadaolevaid allergiaid.

See ravim sisaldab ühe annuse kohta vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) ja vähem kui 1 mmol kaaliumit (39 mg), see tähendab, et vaktsiin on praktiliselt naatriumi- ja kaaliumivaba.

## **3. Kuidas Arepanrix'i kasutada**

Teie arst või meditsiiniõde manustab vaktsiini vastavalt ametlikele soovitudele.

Vaktsiin süstitakse lihasesse (tavaliselt käsivarre ülemisse piirkonda).

#### Täiskasvanud, kaasaarvatud eakad ja lapsed alates 10-ndast eluaastast

Manustatakse üks annus (0,5 ml) vaktsiini.

Kliinilised andmed AS03-sisaldavatest vaktsiinidest, mis sisaldavad HA, tuletatud H1N1v tüvest, kasutades teist tootmisprotsessi viitavad, et ühe annuse manustamine võib olla piisav. Kui manustatakse teine annus, siis peab esimese ja teise annuse vahel olema vähemalt kolm nädalat.

#### Lapsed vanuses 6 kuud kuni 9 aastat

Manustatakse üks annus (0,25 ml) vaktsiini.

Kui manustatakse ka teine 0,25 ml annus, tehakse see vähemalt 3-nädalat pärast esimest annust.

#### Alla 6 kuu vanused lapsed

Selles vanusegrupis ei ole vaktsineerimine hetkel soovitatav.

On soovitatav, et isikud kes saavad esimese annusena Arepanrix'i, saavad kogu vaktsinatsiooni kuuri vältel Arepanrix'i (ja mitte mõnda teist H1N1 vastast vaktsiini).

### **4. Võimaliku kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka Arepanrix põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vaktsineerimise järgselt võib esineda allergilisi reaktsioone, mis harvadel juhtudel viivad šokini. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ja selliste juhtumite puhuks on saadaval erakorraline abi.

Allpool loetletud kõrvaltoimed on defineeritud kasutades järgmist esinemissagedust:

Väga sage (mõjutab rohkem kui 1-te kasutajat 10-st)

Sage (mõjutab 1-te kuni 10-t kasutajat 100-st)

Aeg-ajalt (mõjutab 1-te kuni 10-t kasutajat 1000-st)

Harv (mõjutab 1-te kuni 10-t kasutajat 10 000-st)

Väga harv (mõjutab vähem kui 1-te kasutajat 10 000-st)

Allpool loetletud kõrvaltoimed esinesid Arepanrix (H5N1) kliinilistes uuringutes täiskasvanutel, sh eakatel; nendes kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kerged ja lühiajalised. Kõrvaltoimed on sarnased tavaliste hooajaliste gripivaktsiinide puhul täheldatutega.

Neid kõrvaltoimeid on sarnase esinemissagedusega täheldatud ka sarnase vaktsiini (H1N1), kliinilistes uuringutes täiskasvanutega (sh eakatega) ja 10...17-aastaste lastega, väljaarvatud punetus (aeg-ajalt täiskasvanutel ja sage eakatel) ning palavik (aeg-ajalt täiskasvanutel ja eakatel).

Lastel vanuses 10...17 aastat teatati gastrointestinaalsete sümptomite ja värvinate suurenenud esinemissagedusest. 3...9-aastastel lastel, kes said esimese pool täiskasvanu annusest sarnast vaktsiini (H1N1), olid kõrvaltoimed sarnased võrreldes täiskasvanutel teatatutega, v.a külmavärinad, higistamine ja seedetrakti nähud, millest teatati suurema esinemissagedusega 3...9-aastastel lastel. Lisaks esines 3...5-aastastel lastel väga sageli uimasust, ärrituvust ja isupuudust.

#### **Väga sage**

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

#### **Sage**

- Süstekoha turse ja punetus
- Palavik

- Higistamine,
- Külma värinad,
- Kõhulahtisus, tunne, et olete haige

#### **Aeg-ajalt**

- Süstekoha reaktsioonid, nt verevalumid, kõva tükk, sügelus, kuumatunne
- Kaenlaaluste lümfisõlmede turse
- Pearinglus
- Üldine halb ja haiglane enesetunne
- Ebatavaline nõrkus
- Haiglane enesetunne, kõhuvalu,
- Võimetus uinuda
- Käte või jalgade surisemistunne või tuimus
- Hingeldus
- Valu rinnus
- Sügelus, lööve
- Valu seljas või kaelas, lihaste jäikus, lihasspasmid, valu kätes-jalgades.

Lastel vanuses 6...35 kuud esines palavikku ja ärrituvust sagedamini, kui manustati sarnast vaktsiini (H1N1) pool täiskasvanu annusest (0,25 ml vaktsiini) võrreldes 3...9-aastaste lastega, kellele manustati sarnast vaktsiini (H1N1) pool täiskasvanu annusest (0,25 ml vaktsiini).

6...35-kuustel lastel, kes on saanud kaks 0,25 ml annust (pool täiskasvanu annusest) olid kõrvaltoimed pärast teise annuse manustamist intensiivsemad, eriti sageli tõsis palavik (üle 38°C).

Need kõrvaltoimed kaovad tavaliselt ilma ravita 1...2 päevaga. Kui kõrvaltoimed püsivad, KONSULTEERIGE OMA ARSTIGA.

Järgmised kõrvaltoimed on ilmnenud sarnase vaktsiini (H1N1) turustamisjärgsel kasutamisel: Need kõrvaltoimed võivad tekkida ka Arepanrix'iga.

- Allergilised reaktsioonid, mis põhjustavad vererõhu ohtlikku langust, mis ilma ravita võib põhjustada šokki. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ja selliste juhtumite puhuks on saadaval erakorraline abi
- Generaliseerunud nahareaktsioonid, sh näoturset ja nõgestõbi
- Palavikust põhjustatud krampid

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud päevi või nädalaid peale rutiinset iga aastast vaktsineerimist grippi ennetavate vaktsiinidega. Need kõrvaltoimed võivad esineda ka Arepanrix'iga.

#### **Harv**

- Tõsine torkiv või pulseeriv valu piki ühte või rohkemaid närve
- Madal vereliistakute tase, mis võib viia verejooksu või verevalumini

#### **Väga harv**

- Vaskuliit (veresoonte põletik, mis võib põhjustada nahalöövet, liigesvalu ja neeruprobleeme)
- Neuroloogilised häired nagu entsefalomüeliit (kesknärvisüsteemi põletik), neuriit (närvipõletik) ja paralüüsi tüüp, mida tuntakse Guillain-Barré sündroomina.

Kui esineb ükskõik milline loetletud kõrvaltoimetest, palun rääkige sellest koheselt oma arstile või meditsiiniõele.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

## 5. Kuidas Arepanrix'i säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### Enne vaktsiini segamist:

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

Hoida külmkapis (2...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

### Pärast vaktsiini segamist:

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

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Lisainfo

### Mida Arepanrix sisaldab

- **Toimeaine:**

Inaktiveeritud purustatud gripiviirus, antigeeni sisaldus\* on võrdväärne:

A/California/7/2009 (H1N1)v – sarnane tüvi (X-179A) 3,75 mikrogrammi\*\* annuses 0,5 ml

\* kasvatatud munadel

\*\* väljendatud hemaglutiniini mikrogrammides

See vaktsiin vastab Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitustele ja EL-i otsusele pandeemia kohta.

- **Adjuvant:**

Vaktsiin sisaldab „adjuvanti“ (AS03), stimuleerimaks paremat vastust. Adjuvant sisaldab skvaleeni (10,69 milligrammi), DL-alfatokoferooli (11,86 milligrammi) ja polüsorbaat 80 (4,86 milligrammi).

- **Abiained:**

Abiained on: polüsorbaat 80, oktoksünool 10, tiomersaal, naatriumkloriid (NaCl), dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumdivesinikfosfaat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, süstevesi.

### Kuidas Arepanrix välja näeb ja pakendi sisu

Suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks

Suspensioon on poolläbipaistev kuni valkjas opalestseeruv suspensioon, milles võib olla kerge sade.

Emulsioon on valkjas homogeenne vedelik.

Enne manustamist tuleb kaks komponenti omavahel segada. Segatud vaktsiin on valkjas emulsioon.

Arepanrix'i üks pakend sisaldab:

- ühes pakendis 50 viaali 2,5 ml suspensiooniga (antigeen).
- kahes pakendis 25 viaali 2,5 ml emulsiooniga (adjuvant).

## Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел. + 359 2 953 10 34

### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

### **Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

### **Danmark**

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

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

### **Deutschland**

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

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

### **Polska**

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

### **España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

### **Portugal**

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

### **France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12  
[grippeA@gsk.com](mailto:grippeA@gsk.com)

### **România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

### **Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

### **Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 04 59 21 81 11

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Infoleht on viimati kooskõlastatud:**

Arepanrix on saanud müügiloa “erandlikel asjaoludel”. See tähendab, et selle ravimi kohta on tulemas uusi tõendusmaterjale. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab uue informatsiooni antud ravimi kohta üle regulaarselt ja käesolev pakendi infoleht kaasajastatakse vajadusel.

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

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Arepanrix 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. Suspensiooni viaalis võib olla valkjat sadet, see sade on suspensiooni tavalise füsioloogilise välimuse juurde kuuluv. Kaasasolev emulsioon on valkja värvusega.
2. Iga viaali tuleb loksutada ja visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes (mis on midagi muud kui ülalkirjeldatud sete). Nende esinemisel (sh kummiosakesed korgi küljest) tuleb vaktsiin ära visata.
3. Vaktsiini segamiseks võtta adjuvanti sisaldava viaali kogu sisu süstlasse ja lisada see antigeeni viaali.



4. Pärast adjuvandi lisamist antigeenile segu hoolikalt loksutada. Segatud vaktsiin on valkjast emulsioon. Juhul kui esineb teisi variante, tuleb vaktsiin ära visata.
5. Pärast segamist on Arepanrix'i kogus viaalis vähemalt 5 ml. Vaktsiini peab manustama vastavalt annustamise soovitudele (vt lõik 3 „Kuidas Arepanrix'i kasutada“).
6. Enne iga 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.
7. Iga vaktsiini 0,5 ml annus (terve annus) või 0,25 ml annus (pool annust) võetakse süstlasse ja manustatakse intramuskulaarselt.
8. 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.

Vaktsiini ei tohi manustada veresoonde.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Ravimil on müügiluba lõppenud