

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prepandrix, suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks  
Prepandeemiline gripiviiruse vaktsiin (H5N1) (inaktiveeritud purustatud viirus, adjuveeritud)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Inaktiveeritud lõhustatud gripiviirus, mille antigeeni\* sisaldus on ekvivalentne:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1) sarnane tüvi (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogrammi\*\*

\* kultiveeritud munavalgul

\*\* hemaglutiniin

Adjuvant AS03 sisaldab skvaleeni (10,69 milligrammi), DL- $\alpha$ - 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 omav abiaine:

Vaktsiin sisaldab 5 mikrogrammi tiomersaali (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 valkjas kuni kollakas homogeenne piimjas vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Aktiivne immuniseerimine A-tüüpi gripiviiruse H5N1 vastu.

Näidustus põhineb tervetelt alates 18-aastastelt isikutelt saadud immunogeensuse andmetel pärast kahe H5N1 alatüübi tüvest valmistatud vaktsiiniannuse manustamist (vt lõik 5.1).

Prepandrixi tuleb kasutada vastavalt kehtivatele ametlikele soovitudele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Täiskasvanud vanuses alates 18 aasta vanusest:

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.

*Eripopulatsioon*

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

Prepandixi täielik vaksineerimiskuur koosneb kahest annusest. Ent ametlikult väljakuulutatud gripipandeemia korral võivad isikud, kes on varasemalt vaksineeritud ühe või kahe annuse Prepandixiga, mis sisaldas pandeemilise gripiviirusega samase gripiviiruse alatüübi erinevast klaadist tuletatud HA antigeeni, saada ühekordse annuse Adjupanixi kahe annuse asemel, mis on nõutavad varasemalt vaksineerimata isikute puhul.

### *Lapsed*

Prepandixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ja lastel ja noorukitel vanuses 10 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest tuletatud 3,75 µg HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini ja vaktsiini poole annuse (st 875 µg HA ja poole koguse AS03 adjuvandi) manustamise kohta 3- kuni 9-aastastele lastele päevadel 0 ja 21 on olemas väga piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed. Vt lõike 4.4, 4.8 ja 5.1.

### Manustamisviis

Immuniseerimine tuleb läbi viia lihasesisese süstena, eelistatavalt deltalihasesse või reielihase eesmisesse välimisse ossa (sõltuvalt lihasmassist).

Kahekordse annuse manustamisel tuleks süsted teostada vastaspoolsetesse jäsemetesse.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Anamneesis anafülaktiline (eluohulik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisosa või jääkide (muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd, gentamütsiinsulfaat ja naatriumdeoksükolaat) suhtes. Vaata lõigud 4.4, 4.8 ja 6.1.

Raske palavikuga haiguse või ägeda infektsiooni korral tuleb immuniseerimine edasi lükata.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

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

Prepandixi ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veresoonde. Puuduvad andmed Prepandixi 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.

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

Endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientidel võib antikehade reaktsioon olla ebapiisav.

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

Sünkoop (minestamine) võib tekkida pärast või isegi enne ükskõik missugust vaksineerimist 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.

Teise AS03-adjuvantvaktsiiniga (Pandemrix H1N1, mida samuti valmistatakse samas tehases nagu Prepandixigi) tehtud epidemioloogilised uuringud on mitmes Euroopa riigis näidanud vaksineeritud isikutel suuremat katapleksiaga või katapleksiata narkolepsia tekkeriski võrreldes vaksineerimata isikutega. Lastel/noorukitel (kuni 20-aastased) on need uuringud näidanud 1,4 kuni 8 juhu lisandumist 100 000 vaksineeritud isiku kohta. Üle 20aastaste täiskasvanute kohta olemasolevad epidemioloogilised andmed on näidanud ligikaudu 1 juhu lisandumist 100 000 vaksineeritud isiku kohta. Need andmed näitavad, et liigne risk näib vähenevat vastavalt vaksineerimisaegse vanuse suurenemisega. Praegu puudub tõestusmaterjal, mis näitaks Prepandixi seotust narkolepsiariskiga.

### Lapsed

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

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Puuduvad andmed Prepandixi 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 Bloti test negatiivseks. Ajutine valepositiivne tulemus võib olla tingitud vaktsiinile tekkinud IgM vastusest.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Praegu puuduvad andmed Prepandixi 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 vaksineeritud 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 Prepandixiga tehtud loomkatsed ei näita reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

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

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

### Imetamine

Prepandrixi 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 kõrvalnähtude esinemissagedust ligikaudu 5000-l üle 18-aastaselt (k.a) isikul, kellele manustati Prepandrixi, mis sisaldas vähemalt 3,75 µg HA-d tuletatud tüvest A/Vietnam/1194/2004.

18- kuni 60-aastastel täiskasvanutel olid kõige sagedamini kirjeldatud vaksineerimisjärgsed kõrvaltoimed süstekoha valu (76,6%), lihasevalu (46,8%), väsimus (43,6%), peavalu (25,3%) ja liigesevalu (13,5%).

> 60-aastastel isikutel oli kõige sagedamini kirjeldatud vaksineerimisjärgne kõrvaltoime süstekoha valu (32,6%).

Kliiniliste uuringute puhul, milles isikutele (N = 201) manustati Prepandrixi, mis sisaldas 3,75 mikrogrammi A/Indonesia/05/2005 (H5N1) tüvest tuletatud HA/AS03-e, oli kõrvalnähtude tüübid ja esinemissagedus võrreldavad allpool loetletutega.

### 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 ( $< 1/10\ 000$ )

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: lümfadenopaatia

### Pühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus

### Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Aeg-ajalt: paresteesia, uimasus, pearinglus

### Seedetrakti häired

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

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: süstekoha hematoom, suurenenud higistamine

Aeg-ajalt: sügelus, lööve

### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: liigesevalu, lihasevalu

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha kõvastumine, turse, valu ja punetus, palavik, väsimus

Sage: külmavärinad, gripitaoline haigestumine, süstekoha reaktsioonid (nagu soojatunne, sügelus)

Aeg-ajalt: halb enesetunne

Puuduvad turustamisjärgse vaatluse andmed pärast Prepandrixi manustamist.

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

### Immuunsüsteemi häired

Anafülaksia, allergilised reaktsioonid

### Närvisüsteemi häired

Palavikukrambid

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Angioödem, üldised nahareaktsioonid, urtikaaria

Interpandeemiliste kolmevalentsete vaktseenide turustamisjärgsel vaatlusel on lisaks teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

### Hary:

Neuralgia, mööduv trombotsütopeenia.

### Väga hary:

Mööduva neeruhaarutusega vaskuliit.

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

### Lapsed

Kliinilises uuringus (D-H5N1-009) hinnati teise pandeemilise valmisoleku vaktseini (H5N1 A/Vietnam/1194/2004, toodetud Saksamaal Dresdenis) reaktogeensust 3- kuni 5-aastastel ja 6- kuni 9-aastastel lastel, kellele manustati (21-päevase vahega) kas kaks täiskasvanu annust (st 0,5 ml) või kaks täiskasvanu poolannust (st 0,25 ml).

Uuringute käigus kogutud paiksete ja üldiste kõrvaltoimete esinemissageduse erinevust täiskasvanute poolannuse ja täisannuse vahel jälgiti pärast iga annuse manustamist. Teise täiskasvanu poolannuse või teise täiskasvanu-annuse manustamine ei suurendanud reaktogeensust, välja arvatud üldsümptomite esinemissageduse osas, mis olid teise annuse manustamise järel kõrgemad, eriti palaviku esinemissagedus < 6-aastastel lastel. Kõrvaltoimete esinemissagedus annuse kohta on esitatud alljärgnevalt.

| Kõrvaltoimed | 3...5-aastased        |                   | 6...9-aastased        |                   |
|--------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|              | Täiskasvanu poolannus | Täiskasvanu-annus | Täiskasvanu poolannus | Täiskasvanu-annus |

|                                 |       |         |       |       |
|---------------------------------|-------|---------|-------|-------|
| Induratsioon                    | 9,9%  | 18,6%   | 12,0% | 12,2% |
| Valu                            | 48,5% | 62,9%   | 68,0% | 73,5% |
| Punetus                         | 10,9% | 19,6%   | 13,0% | 6,1%  |
| Paistetus                       | 11,9% | 24,7%   | 14,0% | 20,4% |
| Palavik (> 38 °C)               | 4,0%  | 11,3%   | 2,0%  | 17,3% |
| Palavik (> 39 °C)               | 2,0%  | 5,2%    | 0%    | 7,1%  |
| esinemissagedus<br>annuse kohta | 3,9%  | = 10,2% | 0%    | 14,3% |
| esinemissagedus<br>isiku kohta  |       |         |       |       |
| Uimasus                         | 7,9%  | 13,4%   | EK    | EK    |
| Ärritatavus                     | 7,9%  | 18,6%   | EK    | EK    |
| Isutus                          | 6,9%  | 16,5%   | EK    | EK    |
| Värinad                         | 1,0%  | 12,4%   | 4,0%  | 14,3% |

EK = ei ole kättesaadavad

Teistes kliinilistes uuringutes, mille käigus 6-kuustele kuni 17-aastastele lastele manustati Prepandrixi, täheldati <6-aastastel lastel mõne kõrvaltoime (sealhulgas süstekoha valu ja punetuse ning palaviku) esinemissageduse suurenemist pärast teise annuse manustamist.

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 müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervisharutajatel 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

**A/Indonesia/05/2005 (H5N1) suhtes tekkiv immuunvastus.**

Kliinilises uuringus (Q-Pan-H5N1-001), milles kaks AS03-adjuveeritud, 3,75 µg 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<br>N = 140               | Päev 42<br>N = 140 | Päev 180<br>N = 138 |
| Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup>  | 45,7%                            | 96,4%              | 49,3%               |
| Serokonversiooni määr <sup>2</sup>   | 45,7%                            | 96,4%              | 48,6%               |
| Serokonversiooni faktor <sup>3</sup> | 4,7                              | 95,3               | 5,2                 |

<sup>1</sup> seroprotektsiooni määr: isikute hulk hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiitriga ≥ 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.

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 µg 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.

#### **A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest tuletatud 3,75 µg HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini manustamine**

##### Lapsed

Ühes kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-009) manustati 3...5aastastele ja 6...9aastastele lastele kas kaks täisannust (0,5 ml) või kaks poolannust (0,25 ml) A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest tuletatud 3,75 µg HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini päevadel 0 ja 21. Päeval 42 olid anti-HA antikehade vastused järgmised.

| Anti-HA antikeha                     | A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus |                     |                     |                     |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                      | 3...5-aastased                   |                     | 6...9-aastased      |                     |
|                                      | Poolannus<br>N = 49              | Täisannus<br>N = 44 | Poolannus<br>N = 43 | Täisannus<br>N = 43 |
| Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup>  | 95,9%                            | 100%                | 100%                | 100%                |
| Serokonversiooni määr <sup>2</sup>   | 95,9%                            | 100%                | 100%                | 100%                |
| Serokonversiooni faktor <sup>3</sup> | 78,5                             | 191,3               | 108,1               | 176,7               |

<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.

Hemaglutiniini inhibitsiooni (HI) tiitri  $\geq 1:40$  kliiniline olulisus lastel ei ole teada.

D-Pan-H5N1-009 uuringu uuritavaid jälgiti immuunvastuse püsivuse suhtes ka edaspidi. Seroprotektsiooni määrad 6, 12 ja 24 kuud pärast vaktsineerimist olid järgmised.

|                  |                                                    |
|------------------|----------------------------------------------------|
| anti-HA antikeha | A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus<br>3...5-aastased |
|------------------|----------------------------------------------------|

|                                        | 6 kuud pärast<br>vaktsineerimist |                       | 12 kuud pärast<br>vaktsineerimist |                       | 24 kuud pärast<br>vaktsineerimist |                       |
|----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                                        | Poolannus<br>(N = 50)            | Täisannus<br>(N = 29) | Poolannus<br>(N = 47)             | Täisannus<br>(N = 27) | Poolannus<br>(N = 27)             | Täisannus<br>(N = 26) |
| Seroprotektsiooni<br>määr <sup>1</sup> | 56,0%                            | 82,8%                 | 38,3%                             | 48,1%                 | 38,3%                             | 73,1%                 |

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

| anti-HA antikeha                       | A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus<br>6...9-aastased |                       |                                   |                       |                                   |                       |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                                        | 6 kuud pärast<br>vaktsineerimist                   |                       | 12 kuud pärast<br>vaktsineerimist |                       | 24 kuud pärast<br>vaktsineerimist |                       |
|                                        | Poolannus<br>(N = 44)                              | Täisannus<br>(N = 41) | Poolannus<br>(N = 37)             | Täisannus<br>(N = 35) | Poolannus<br>(N = 37)             | Täisannus<br>(N = 34) |
| Seroprotektsiooni<br>määr <sup>1</sup> | 63,6%                                              | 78,0%                 | 24,3%                             | 62,9%                 | 24,3%                             | 67,6%                 |

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

Päeval 42 ja 6, 12 ja 24 kuud hiljem olid neutraliseerivate antikehade vastused järgmised.

| Seerumi<br>neutraliseerivad<br>antikehad | A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus<br>3...5-aastased |                     |                                  |                                   |                                   |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                          | 21 päeva pärast 2.<br>annust                       |                     | 6 kuud pärast<br>vaktsineerimist | 12 kuud pärast<br>vaktsineerimist | 24 kuud pärast<br>vaktsineerimist |
|                                          | Poolannus<br>N = 47                                | Täisannus<br>N = 42 | Poolannus<br>N = 49              | Täisannus<br>N = 47               | Poolannus<br>N = 47               |
| GMT <sup>1</sup>                         | 1044,4                                             | 4578,3              | 781,2                            | 238,9                             | 302,5                             |
| Serokonversiooni<br>määr <sup>2</sup>    | 95,6%                                              | 97,4%               | 87,2%                            | 82,2%                             | 80,0%                             |
| $\geq 1:80$ <sup>3</sup>                 | 100%                                               | 100%                | 100%                             | 93,6%                             | 95,7%                             |

<sup>1</sup> Geomeetriline keskmine tiiter

<sup>2</sup> Seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri 4kordne suurenemine

<sup>3</sup> Uuritavate %, kellel seerumi neutraliseerivate antikehade tiiter oli vähemalt 1:80

| Seerumi<br>neutraliseerivad<br>antikehad | A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus<br>6...9-aastased |                     |                                  |                                   |                                   |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                          | 21 päeva pärast 2.<br>annust                       |                     | 6 kuud pärast<br>vaktsineerimist | 12 kuud pärast<br>vaktsineerimist | 24 kuud pärast<br>vaktsineerimist |
|                                          | Poolannus<br>N = 42                                | Täisannus<br>N = 42 | Poolannus<br>N = 40              | Poolannus<br>N = 36               | Poolannus<br>N = 38               |
| GMT <sup>1</sup>                         | 1155.1                                             | 3032.5              | 756.1                            | 179.4                             | 234.5                             |
| Serokonversiooni<br>määr <sup>2</sup>    | 100%                                               | 100%                | 95.0%                            | 67.6%                             | 63.9%                             |
| $\geq 1 : 80$ <sup>3</sup>               | 100%                                               | 100%                | 100%                             | 86.1%                             | 97.4%                             |

<sup>1</sup> Geomeetriline keskmine tiiter

<sup>2</sup> Seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri 4-kordne suurenemine

<sup>3</sup> Uuritavate %, kellel seerumi neutraliseerivate antikehade tiiter oli vähemalt 1:80

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud kohustuse esitada Prepandrixi uuringute tulemusi ühe või enam pediaatrilise alapopulatsiooni kohta vaktsiinis sisalduva või vaktsiinis sisalduvaga sarnase gripitüve poolt põhjustatud gripiinfektsiooni korral. (Teavet pediaatrilise kasutamise kohta vt lõik 4.2.)

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

Pärast kahe AS03-adjuveeritud, 3,75 µg 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<br>N = 140               | Päev 42<br>N = 140 |
| Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup>  | 15%                              | 59,3%              |
| Serokonversiooni määr <sup>2</sup>   | 12,1%                            | 56,4%              |
| Serokonversiooni faktor <sup>3</sup> | 1,7                              | 6,1                |

<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.

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.

### A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest tuletatud 3,75 µg HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini poolt esile kutsutud rist-reaktiivsed immuunvastused

3...5-aastastel ja 6...9-aastastel lastel, kellele manustati kas kaks täisannust (0,5 ml) või kaks poolannust (0,25 ml) AS03 adjuvandiga vaktsiini, mis sisaldas 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest tuletatud HA-d, olid anti-HA antikehade vastused A/Indonesia/5/2005 tüve vastu päeval 42 järgmised.

| Anti-HA antikeha                     | A/Indonesia/5/2005 immuunvastus |                     |                     |                     |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                      | 3...5-aastased                  |                     | 6...9-aastased      |                     |
|                                      | Poolannus<br>N = 49             | Täisannus<br>N = 44 | Poolannus<br>N = 43 | Täisannus<br>N = 43 |
| Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup>  | 71,4%                           | 95,5%               | 74,4%               | 79,1%               |
| Serokonversiooni määr <sup>2</sup>   | 71,4%                           | 95,5%               | 74,4%               | 79,1%               |
| Serokonversiooni faktor <sup>3</sup> | 10,7                            | 33,6                | 12,2                | 18,5                |

<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.

D-Pan-H5N1-009 uuringu uuritavaid jälgiti immuunvastuse püsivuse suhtes ka edaspidi. Seroprotektsiooni määrad 6, 12 ja 24 kuud pärast vaktsineerimist olid järgmised.

| anti-HA antikeha                 | A/Indonesia/5/2005 immuunvastus |                     |                     |                     |                     |                     |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                  | 3...5-aastased                  |                     |                     |                     |                     |                     |
|                                  | 6 kuu pärast                    |                     | 12 kuu pärast       |                     | 24 kuu pärast       |                     |
|                                  | Poolannus<br>N = 49             | Täisannus<br>N = 27 | Poolannus<br>N = 47 | Täisannus<br>N = 27 | Poolannus<br>N = 47 | Täisannus<br>N = 26 |
| Seroprotection rate <sup>1</sup> | 6,1%                            | 70,4%               | 36,2%               | 44,4%               | 10,6%               | 53,8%               |

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

| anti-HA antikeha                    | A/Indonesia/5/2005 immuunvastus |                       |                       |                       |                       |                       |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                     | 6...9-aastased                  |                       |                       |                       |                       |                       |
|                                     | 6 kuu pärast                    |                       | 12 kuu pärast         |                       | 24 kuu pärast         |                       |
|                                     | Poolannus<br>(N = 42)           | Täisannus<br>(N = 34) | Poolannus<br>(N = 36) | Täisannus<br>(N = 35) | Poolannus<br>(N = 37) | Täisannus<br>(N = 34) |
| Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup> | 4,8%                            | 64,7%                 | 19,4%                 | 42,9%                 | 10,8%                 | 29,4%                 |

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

Selles laste rühmas, kellele manustati poolannus vaktsiini, püsis neutraliseerivate antikehade tiitriga üle 1:80 uuritavate osakaal pärast esimest annust kõrge kuni 24 kuud. Neutraliseerivate antikehade vastused olid järgmised.

| Seerumi neutraliseerivad antikehad | A/Indonesia/5/2005 immuunvastus |                 |                  |                  |                   |                 |                  |                  |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|
|                                    | 3...5-aastased                  |                 |                  |                  | 6...9-aastased    |                 |                  |                  |
|                                    | Päev 42<br>N = 46               | Kuu 6<br>N = 48 | Kuu 12<br>N = 47 | Kuu 24<br>N = 47 | Päev 42<br>N = 42 | Kuu 6<br>N = 40 | Kuu 12<br>N = 35 | Kuu 24<br>N = 38 |
| GMT <sup>1</sup>                   | 331,4                           | 242,1           | 177,7            | 188,5            | 412,1             | 208,4           | 128,1            | 146,0            |
| Seropositiivsuse määr <sup>2</sup> | 95,6%                           | 93,0%           | 97,9%            | 97,9%            | 97,2%             | 97,3%           | 94,4%            | 97,4%            |
| $\geq 1:80$ <sup>3</sup>           | 75,6%                           | 72,1%           | 85,1%            | 80,9%            | 88,9%             | 70,3%           | 86,1%            | 81,6%            |

<sup>1</sup> Geomeetriline keskmine tiiter

<sup>2</sup> Uuritavate % tiitriga  $\geq 1:28$

<sup>3</sup> Uuritavate %, kellel seerumi neutraliseerivate antikehade tiiter oli vähemalt 1:80

### Alternatiivsed manustamisskeemid

Uuringus D-H5N1-012 uuriti pikemat annustevahelist intervalli ning selle käigus manustati 18...60-aastastele isikutele kaks Adjuvanrixi 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 µg A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annus manustatuna pärast ühte või kahte AS03-adjuveeritud, 3,75 µg 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 µg 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 µg A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini esmast annust vastavalt päeval 0 või päeval 0 ja 21. Anti-HA vastused olid järgmised:

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

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

<sup>2</sup> 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 seroposiitivsed ning kellel esines 4-kordne antikehade tiitri tõus;

<sup>3</sup> 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 µg A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust suurem kui 80% ja seroprotektsiooni määr A/Vietnam suhtes pärast AS03-adjuveeritud, 3,75 µg 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 sisaldunud 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 µg A/Indonesia/5/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini neliteist kuud pärast seda kui nad olid saanud kaks AS03-adjuveeritud, 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini annust manustatuna päeval 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 18...60-aastasele uuritavale 36 kuud pärast kahe annuse A/Vietnam 1194/2004 saamist 1 annus AS03 adjuvandiga vaktsiini, mis sisaldas 3,75 µg A/Indonesia/5/2005 tüvest saadud HA-d. Seroprotektsiooni määr, kordusvaktsineerimise serokonversiooni määr ja kordusvaktsineerimise faktor A/Indonesia/5/2005 vastu oli 21 päeva pärast kordusvaktsineerimist vastavalt 100%, 99,7% ja 123,8.

## Muu teave

AS03-adjuveeritud, 3,75 µg A/Indonesia/05/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini poolt esile kutsutud anti-HA ja neutraliseerivate antikehade vastus sellele samale tüvele on osutunud võrreldavaks AS03-adjuveeritud, 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini poolt esile kutsutud anti-HA ja neutraliseerivate antikehade vastusega sellele samale tüvele. Seega loetakse AS03-adjuveeritud, 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini kasutamise saadud andmeid paikapidavaks ka AS03-adjuveeritud, 3,75 µg A/Indonesia/5/2005-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini puhul.

Kliinilistes uuringutes, milles hinnati AS03-adjuveeritud vaktsiini immunogeenust, mis sisaldas 3,75

µg 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<br>(D-Pan-H5N1-002)            |                                               | 0, 6 kuu graafik<br>(D-Pan-H5N1-012)              |                                             |                                              |
|                                         | 21 päeva<br>pärast<br>esimest<br>annust<br>N = 925 | 21 päeva<br>pärast teist<br>annust<br>N = 924 | 21 päeva<br>pärast<br>esimest<br>annust<br>N = 55 | 7 päeva<br>pärast teist<br>annust<br>N = 47 | 21 päeva<br>pärast teist<br>annust<br>N = 48 |
| Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup>     | 44,5%                                              | 94,3%                                         | 38,2%                                             | 89,4%                                       | 89,6%                                        |
| Serokonversiooni määr <sup>2</sup>      | 42,5%                                              | 93,7%                                         | 38,2%                                             | 89,4%                                       | 89,6%                                        |
| Serokonversiooni<br>faktor <sup>3</sup> | 4,1                                                | 39,8                                          | 3,1                                               | 38,2                                        | 54,2                                         |

<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.

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 suhtes 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.<br>annust<br>N = 256 | 12 kuud pärast 1.<br>annust<br>N = 559 | 24 kuud pärast 1.<br>annust<br>N = 411 | 36 kuud pärast 1.<br>annust<br>N = 387 |
| Seroprotektsiooni<br>määr <sup>1</sup> | 40,2%                                 | 23,4%                                  | 16,3%                                  | 16,3%                                  |

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

Teises kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-010) said 297 isikut vanuses üle 60 aasta (stratifitseeritud vanusevahemikena 61 kuni 70, 71 kuni 80 ja üle 80 aasta vanused) kaks AS03-adjuveeritud, 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 tuletatud HA sisaldusega vaktsiini (H5N1) ühekordse või kahekordse annuse päevadel 0 ja 21. Päeval 42 oli anti-HA antikeha vastused järgmised:

| anti-HA antikeha                        | A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus (päev 42) |                               |                              |                               |                              |                               |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                                         | 61 kuni 70 aastat                          |                               | 71 kuni 80 aastat            |                               | üle 80 aasta                 |                               |
|                                         | Ühekordne<br>annus<br>N = 91               | Kahekordne<br>annus<br>N = 92 | Ühekordne<br>annus<br>N = 48 | Kahekordne<br>annus<br>N = 43 | Ühekordne<br>annus<br>N = 13 | Kahekordne<br>annus<br>N = 10 |
| Seroprotektsiooni<br>määr <sup>1</sup>  | 84,6%                                      | 97,8%                         | 87,5%                        | 93,0%                         | 61,5%                        | 90,0%                         |
| Serokonversiooni<br>määr <sup>2</sup>   | 74,7%                                      | 90,2%                         | 77,1%                        | 93,0%                         | 38,5%                        | 50,0%                         |
| Serokonversiooni<br>faktor <sup>3</sup> | 11,8                                       | 26,5                          | 13,7                         | 22,4                          | 3,8                          | 7,7                           |

<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.

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

Väga piiratud andmed seronegatiivsete isikute puhul vanuses üle 80 aasta (N = 5) näitavad, et ükski isikutest ei saavutanud seroprotektsiooni määra kahe AS03-adjuveeritud, 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004-st tuletatud HA sisaldusega vaktsiini (H5N1) ühekordse annuse manustamise järel. Ent kahekordse annuse kahe manustamise järel oli päeval 42 seroprotektsiooni määraks 75%.

D-Pan-H5N1-010 uuringu uuritavaid jälgiti immuunvastuse püsimise suhtes edasi. Seroprotektsiooni määrad 6, 12 ja 24 kuud pärast vaksineerimist olid järgmised.

| anti-HA antikeha                    | A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus |                          |                               |                         |                               |                         |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
|                                     | 6 kuud pärast vaksineerimist     |                          | 12 kuud pärast vaksineerimist |                         | 24 kuud pärast vaksineerimist |                         |
|                                     | Üks annus<br>(N = 140)           | Kaks annust<br>(N = 131) | Üks annus<br>(N = 86)         | Kaks annust<br>(N = 81) | Üks annus<br>(N = 86)         | Kaks annust<br>(N = 81) |
| Seroprotektsiooni määr <sup>1</sup> | 52,9%                            | 69,5%                    | 45,3%                         | 44,4%                   | 37,2%                         | 30,9%                   |

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

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

12 ja 24 kuud pärast vaksineerimist olid neutraliseerivate antikehade tiitrid järgmised.

| Seerumi neutraliseeriv antikeha    | A/Vietnam/1194/2004 immuunvastus |                       |                               |                       |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
|                                    | 12 kuud pärast vaksineerimist    |                       | 24 kuud pärast vaksineerimist |                       |
|                                    | Üks annus<br>N = 51              | Kaks annust<br>N = 54 | Üks annus<br>N = 49           | Kaks annust<br>N = 54 |
| GMT <sup>1</sup>                   | 274,8                            | 272,0                 | 391,0                         | 382,8                 |
| Serokonversiooni määr <sup>2</sup> | 27,5%                            | 27,8%                 | 36,7%                         | 40,7%                 |
| $\geq 1:80$ <sup>3</sup>           | 82,4%                            | 90,7%                 | 91,8%                         | 100%                  |

<sup>1</sup> geomeetriline keskmine tiiter

<sup>2</sup> seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri 4-kordne suurenemine

<sup>3</sup> uuritavate %, kellel seerumi neutraliseerivate antikehade tiiter oli vähemalt 1 : 80

#### Teave mittekliinilistest uuringutest:

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

Igas eksperimendis manustati neljale kuuest tuhkrust koosnevale grupile lihasesiseselt AS03 adjuveeritud vaktsiini, mis sisaldas H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14) HA-d. HA annuseid 15; 5; 1,7 või 0,6 mikrogrammi testiti 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 µg HA) või fosfaadiga puhverdatud soolalahusega. Tuhkrud vaktsineeriti päevadel 0 ja 21. Päeval 49 manustati neile trahheasse surmav annus H5N1/A/Vietnam/1194/04 või heteroloogset H5N1/A/Indonesia/5/05 viirust. Adjuveeritud vaktsiini saanud loomadest olid vastavalt 87% ja 96% kaitstud surmava 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.

## 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. Läbi on viidud loomuringuid paljunemisvõimet kahjustava mürgisuse suhtes A/Vietnam/1194/2004 sisaldusega Prepandixi kasutades.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Suspensiooni viaal

Polüsorbaat 80

Oktoksünool 10

Tiomersaal

Natriumkloriid (NaCl)

Dinaatrium hüdrogeen fosfaat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Kaalium dihüdrogeen fosfaat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Kaaliumkloriid (KCl)

Magneesiumkloriid ( $\text{MgCl}_2$ )

Süstevesi

#### Emulsiooni viaal

Natriumkloriid (NaCl)

Dinaatrium hüdrogeen fosfaat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Kaalium dihüdrogeen fosfaat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Kaaliumkloriid (KCl)

Süstevesi

Adjuvandid vt lõik 2.

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 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 50 korgiga (butüülkumm) viaali (I tüüpi klaas) 2,5 ml suspensiooniga
- kahes pakendis 25 korgiga (butüülkumm) viaali (I tüüpi klaas) 2,5 ml emulsiooniga

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

## 6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Prepandrix 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) tuleb vaktsiin ära visata.
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, tuleb vaktsiin ära visata.
4. Pärast segamist sisaldab Prepandrixi viaal 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) tuleb vaktsiin ära visata.
6. Iga vaktsiini 0,5 ml annus võetakse 1 ml 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 s.a.

rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/453/002

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

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 14. mai 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. november 2017

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 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**

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

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

GlaxoSmithKline Biologicals  
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG  
Zirkusstraße 40, D-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.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

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

**C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

- **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.

**D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutud ravimiohutuse toiminguid ja interventsioone läbi viima vastavalt ravimiohutuse kavas kirjeldatule, nagu on kokku lepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2. esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas.

Ajakohastatud riskijuhtimiskavad tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti 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.

### **III LISA**

#### **PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**PAKENDIS 1 PAKK 50 SUSPENSIOONI VIAALIGA JA 2 PAKKI 25 EMULSIOONI VIAALIGA**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prepandrix, suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks  
Prepandeemiline 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/Indonesia/05/2005 (H5N1) sarnane tüvi (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogrammi\*

Adjuvant AS03 sisaldab skvaleeni (10,68 milligrammi), DL- $\alpha$ -tokoferooli (11,86 milligrammi) ja polüsorbaat 80 (4,85 milligrammi)

\* hemaglutiniin

### 3. ABIAINED

Polüsorbaat 80  
Oktoksünool 10  
Tiomersaal  
Naatriumkloriid (NaCl)  
Dinaatrium hüdrogeen fosfaat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Kaadium dihüdrogeen fosfaat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Kaadiumkloriid (KCl)  
Magneesiumkloriid ( $\text{MgCl}_2$ )  
Süstevesi

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks

50 suspensiooni (antigeeni) viaali  
50 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. 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**

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/1/08/453/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| <b>16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)</b> |
|-----------------------------------------------|

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **PAKENDIS 50 VIAALI SUSPENSIOONIGA**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Suspensioon Prepandrixi süsteemulsiooni valmistamiseks  
Prepandeemiline gripiviiruse vaktsiin (H5N1) (inaktiveeritud purustatud viirus, adjuveeritud)

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

3,75 mikrogrammi hemaglutiniini/annuses

\*Antigeen: A/Indonesia/05/2005 (H5N1) sarnane tüvi (PR8-IBCDC-RG2)

#### **3. ABIAINED**

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

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Antigeeni süstesuspensioon  
50 viaali: suspensioon  
2,5 ml viaalis  
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 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, Rixensart - Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/453/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PAKENDIS 25 VIAALI EMULSIOONIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Emulsioon Prepandrixi süsteemulsiooni valmistamiseks

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Koostis: adjuvant AS03, mis sisaldab skvaleeni (10,69 milligrammi), DL- $\alpha$ -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**

Adjuvandi süsteemulsioon  
25 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, Rixensart - Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/453/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heakskiidetud

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL<br/>SISEPAKENDIL<br/>SUSPENSIOONI VIAAL</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)</b> |
|-------------------------------------------------------|

Antigeeni suspensioon Prepandrixile  
A/Indonesia/05/2005 (H5N1) sarnane tüvi (PR8-IBCDC-RG2)  
i.m.

|                          |
|--------------------------|
| <b>2. MANUSTAMISVIIS</b> |
|--------------------------|

Enne manustamist segada adjuvandi emulsiooniga.

|                        |
|------------------------|
| <b>3. KÕLBLIKUSAEG</b> |
|------------------------|

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

|                         |
|-------------------------|
| <b>4. PARTII NUMBER</b> |
|-------------------------|

Partii nr:

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI</b> |
|------------------------------------------------------|

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

|               |
|---------------|
| <b>6. MUU</b> |
|---------------|

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 Prepandrixile  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne manustamist segada antigeeni suspensiooniga.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

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

2,5 ml

**6. MUU**

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

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Prepandrix, suspensioon ja emulsioon süsteemulsiooni valmistamiseks**

Prepandeemiline 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.
- Vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

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

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

##### **Mis ravim on Prepandrix ja milleks seda kasutatakse**

Prepandrix on vaktsiin, mida kasutatakse alates 18 aasta vanuste täiskasvanute vaktsineerimiseks. Vaktsiin tuleb manustada enne järgmist gripi pandeemiat või selle ajal, et ära hoida H5N1 gripiviiruse põhjustatud grippi.

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 Prepandrix 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 Prepandrix tagada täielikku kaitset kõikidel vaktsineeritutel.

#### **2. Mida on vaja teada enne Prepandrixi kasutamist**

##### **Ärge kasutage Prepandrixi, kui:**

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) või ükskõik missuguse muu aine suhtes, mida vaktsiinis võib esineda väga väikeses koguses, näiteks: muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd, gentamüülsulfaat (antibiootikum) või naatriumdeoksükolaat suhtes allergiline. Allergilisele reaktsioonile viitavad naha sügelus, hingamisraskused ja näo või keele turse;
- teil on kõrge palavikuga (üle 38 °C) kulgev raske haigestumine. Sellisel juhul tuleb vaktsineerimine edasi lükata kuni tervenemiseni. Kerge haigestumine, nagu kerge külmetus, ei ole vaktsineerimise vastunäidustuseks, kuid konsulteerige enne oma arstiga, kes annab nõu Prepandrixi manustamise kohta;

Ärge kasutage Prepandrixi 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 Prepandrixi manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on tekkinud allergiline reaktsioon vaktsiini mõne koostisosa (loetletud lõigus 6) või tiomersaali, muna- ja kanavalgu, ovalbumiini, formaldehüüdi, gentamütsiinsulfaadi (antibiootikum) või naatriumdeoksükolaadi suhtes;
- teil on immuunsüsteemi häired. Teie organismi vastus vaktsiinile võib sellisel juhul jääda ebapiisavaks.
- teile tehakse vereanalüüs teatud viirushaiguste tuvastamiseks. Esimestel nädalatel pärast Prepandrixi manustamist ei pruugi analüüside vastused olla usaldatavad. Teavitage analüüse läbiviivat arsti Prepandrixi hiljutisest manustamisest.
- 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 Prepandrixi manustamist. Ülaltoodud juhtudel ei pruugi vaktsineerimine olla soovitatav või vajalik võib olla vaktsineerimise edasilükkamine.

### **Lapsed**

Kui teie last vaktsineeritakse, 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 Prepandrix**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid või on teid hiljuti vaktsineeritud mõne muu vaktsiiniga.

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

Prepandrix 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 vaktsineerimist 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 Prepandrix teile mõjub.

### **Prepandrix sisaldab tiomersaali**

Prepandrix sisaldab säilitusainena tiomersaali ja on võimalik, et see aine võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Kui teil on mingeid allergiaid, siis rääkige sellest oma arstile.

### **Prepandrix sisaldab naatriumi ja kaaliumi**

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

### 3. Kuidas Prepandrixi kasutada

- Alates 18 aasta vanusest: teile manustatakse kaks Prepandrixi annust. Teine annus tuleb manustada vähemalt kolm nädalat ja kuni 12 kuud pärast esimest annust.
- Alates 80 aasta vanusest: teile võidakse manustada kaks kahekordset Prepandrixi annust. Kaks esimest süstet tehakse valitud kuupäeval ja kaks järgmist süstet tuleks eelistatavalt teha kolm nädalat hiljem.

### Kasutamine lastel

Ühes kliinilises uuringus manustati 3- kuni 9-aastastele lastele kas kaks täiskasvanu (0,5 ml) annust või kaks täiskasvanu poolannust (0,25 ml) sarnast vaktsiini, mis sisaldas A/Vietnam/1194/2004 tüve. Teie arst otsustab teie lapse jaoks sobiva annuse.

Teie arst või meditsiiniõde manustab teile Prepandrixi.

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

Kui teil on vaktsiini kohta lisaküsimusi, konsulteerige oma arsti või meditsiiniõega.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

#### 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 kõrvalnähud

**Väga sage:** võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

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

**Sage:** võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

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

**Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- Käte või jalgade surisemine või tuimus
- Peapööritus
- Unisus
- Unetus
- Kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus

- Sügelemine, lööve
- Üldine halb enesetunne

### Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Ühes kliinilises uuringus manustati 3- kuni 9-aastastele lastele kas kaks täiskasvanu (0,5 ml) annust või kaks täiskasvanu poolannust (0,25 ml) sarnast vaktsiini, mis sisaldas A/Vietnam/1194/2004 tüve. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli väiksem nende laste rühmas, kellele manustati pool täiskasvanu-annusest. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud pärast teist annust sõltumata sellest, kas lapsele manustati pool täiskasvanu-annusest või täiskasvanu annus, välja arvatud mõne kõrvaltoime osas, mida esines pärast teise annuse manustamist sagedamini, eriti palaviku esinemissagedus <6-aastastel lastel.

Teistes kliinilistes uuringutes, mille käigus 6-kuustele kuni 17-aastastele lastele manustati Prepandrixi, täheldati < 6-aastastel lastel mõne kõrvaltoime (sealhulgas süstekoha valu ja punetuse ning palaviku) esinemissageduse suurenemist pärast teise annuse manustamist.

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud H1N1 AS03 sisaldavate vaktsiinidega. Need võib ilmned ka Prepandrixi 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 iga-aastast rutiinset vaktsineerimist teiste grippi ennetavate vaktsiinidega. Need kõrvaltoimed võivad ilmned ka Prepandrixi puhul. Kui teil esineb mõni alltoodud kõrvalnähtudest, rääkige sellest viivitamata oma arstile või meditsiiniõele.

**Väga harva:** võivad esineda vähem kui ühel 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 kuni ühel inimesel 1000-st

- 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 arstiga. 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 Prepandrixi 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 °C...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 visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Prepandrix sisaldab**

- **Toimeaine on:**  
Purustatud gripiviirus, inaktiveeritud, sisaldab antigeeni\*, mis on ekvivalentne alljärgneva::  
  
A/Indonesia/05/2005 (H5N1) sarnane tüvi (PR8-IBCDC-RG2), 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- $\alpha$ - tokoferooli (11,86 milligrammi) ja polüsorbaat 80 (4,86 milligrammi). Adjuvante kasutatakse parema immuunvastuse saavutamiseks.
- **Abiained on:**  
Abiained on polüsorbaat 80, oktoksünool-10, tiomersaal, naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumdi vesinikfosfaat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, süstevesi.

### **Kuidas Prepandrix välja näeb ja pakendi sisu**

Suspensioon on värvitu hele opalestseeruv vedelik.  
Emulsioon on valkjas kuni kollakas homogeenne piimjas vedelik.

Enne vaktsiini manustamist segatakse kaks osa kokku. Kokkusegatud vaktsiin on valkjas kuni kollakas homogeenne piimjas emulsioon.

Prepandrixi 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 vaktsiini kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**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  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA****Muud teabeallikad**

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

---

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajale:

Prepandrix 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 visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes. Nende (sh korgist pudenenud kummitükikesed) esinemisel tuleb vaktsiin ära visata.
2. Vaktsiini segamiseks võtta kogu adjuvanti sisaldava viaali sisu 5 ml süstlasse ja lisada see antigeeni viaal. 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 hemogeenne piimjas vedelik emulsioon. Juhul kui esineb teisi variante, tuleb vaktsiin ära visata.
4. Pärast segamist sisaldab Prepandrixi viaal vähemalt 5 ml. Vaktsiin tuleb manustada vastavalt soovitatud annustamisskeemile. (vt lõik 3, Kuidas Prepandrixi kasutada).
5. Enne iga manustamist tuleb viaali hoolikalt loksutada ja visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutuste suhtes. Nende esinemisel (sh korgist pudenenud kummitükikesed) tuleb vaktsiin ära visata.
6. Iga vaktsiini 0,5 ml annus võetakse 1 ml 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.

Ravimil on müügiluba lõppenud