

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pumarixi süsteemulsiooni suspensioon ja emulsioon.
Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (lõhustatud viirus, inaktiveeritud, adjuvandiga)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

inaktiveeritud lõhustatud gripiviirus, mille antigeenisaldus* on ekvivalentne:

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

* kultiveeritud munavalgul

** hemaglutiniin (HA)

See vaktsiin vastab Maailma Terviseorganisatsiooni soovitusel ja Euroopa Liidu otsusele pandeemia kohta.

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

Pärast suspensiooni ja emulsiooni segamist on viaalis mitu vaktsiiniannust. Annuste arvu viaalis vt lõik 6.5.

Teadaolevat toimet omav abiaine: vaktsiin sisaldab 5 mikrogrammi tiomersaali.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süsteemulsiooni suspensioon ja emulsioon.
Suspensioon on läbipaistev kuni valkjas opalestseeruv suspensioon, milles võib olla vähene sade.
Emulsioon on valkjas homogeenne vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripiprofülaktika ametlikult väljakuulutatud pandeemia korral (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Pandeemilise gripi vaktsiini tuleb kasutada vastavalt ametlikele suunistele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud alates vanusest 18 aastat:

üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Teine 0,5 ml annus tuleb manustada vähemalt 3 nädala pärast.

Isikud, keda on varem vaktsineeritud ühe või kahe annuse AS03-adjuvandiga vaktsiiniga, mis sisaldab sama alatüübi erinevast klaadist saadud HA-d

Täiskasvanud alates vanusest 18 aastat: üks 0,5 ml annus valitud kuupäeval.

Lapsed

Olemas on väga piiratud ohutuse ja immunogeensuse andmed teistsuguse protsessi abil valmistatud 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini ja sama vaktsiini poole annuse (st 1,875 µg HA ja AS03-adjuvant) manustamise kohta 3...9aastastele lastele päevadel 0 ja 21. Vt lõigud 4.8 ja 5.1.

Pumarixi ohutus ja efektiivsus alla 3aastastel lastel ja lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Lisainfot vt lõik 5.1.

Soovitav on, et isikud, kes on saanud esimese annuse Pumarixi, viivad vaktsineerimiskuuri lõpuni samuti Pumarixiga.

Manustamisviis

Vaktsineerimine tuleb teha intramuskulaarse süstena eelistatavalt deltalihasesse või reie eesmisesse välimisse külge (sõltuvalt lihasmassist).

Ravimpreparaadi manustamiseelse segamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis anafülaktiline (st eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik missuguste koostisosade või jääkkomponentide (muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd ja naatriumdeoksükolaat) vastu. Pandeemia olukorras võib vaktsiini siiski manustada eeldusel, et vajadusel on kohe võimalik kasutada elustamisvahendeid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatus on vajalik vaktsiini manustamisel isikutel, kellel on teada ülitundlikkus (muu kui anafülaktiline reaktsioon) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te), tiomersaali või jääkide (muna- ja kanavalk, ovalbumiin, formaldehüüd ja naatriumdeoksükolaat) suhtes.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide kasutamisel, peab alati kättesaadav olema sobiv ravi ja jälgimine vaktsiini manustamise järel harvaesinevate anafülaktiliste reaktsioonide jaoks.

Kui pandeemia olukord võimaldab, tuleb immuniseerimine edasi lükata patsientidel, kellel on raskekujuline palavikuga kulgev haigus või äge infektsioon.

Mitte mingil juhul ei tohi Pumarixi manustada veresoonde.

Puuduvad andmed Pumarixi kasutamise kohta subkutaanselt. Seega peavad tervishoiutöötajad kaaluma kasu ja potentsiaalseid riske, mis on seotud vaktsiini manustamisega trombotsütopeenia või muu veritsushäirega patsientidele, mille korral on intramuskulaarse süste tegemine vastunäidustatud. Sel juhul võib ravimit manustada siis, kui potentsiaalne kasu ületab veritsusrisi.

Puuduvad andmed AS03-adjuvandiga vaktsiinide manustamise kohta enne või pärast prepondeemilises või pandeemilises situatsioonis kasutamiseks ette nähtud muud tüüpi gripivaktsiinide manustamist.

Endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientidel võib antikehareaktsioon olla ebapiisav.

Kõigil vaktsineerituid ei pruugita saavutada kaitsvat immuunvastust (vt lõik 5.1).

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

Lapsed

Kliinilised andmed alla 6-aastastel lastel, kellele manustati kaks annust teist pandeemilise gripi vaktsiini (H5N1, toodetud Saksamaal, Dresdenis) 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 vaktsineerimist jälgida kehatemperatuuri ja rakendada palavikku alandavaid abinõusid (nt palavikuvastaste ravimite manustamine kliinilisest vajadusest lähtuvalt).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad andmed Pumarixi koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega. Kui kaalutakse manustamist koos teise vaktsiiniga, tuleb vaktsiin manustada erinevatele jäsemetele. Tuleb märkida, et kõrvaltoimed võivad olla intensiivsemad.

Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel võib immuunvastus olla alanenud.

Pärast gripivaktsiiniga vaktsineerimist võidakse ELISA meetodil saada valepositiivsed seroloogilised analüüsitulemused inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübi (HIV-1), hepatiidi C ja eriti HTLV-1 vastaste antikehade osas. Western bloti meetodiga saadavad analüüsitulemused on sellistel juhtudel negatiivsed. Need ajutised valepositiivsed analüüsitulemused võivad olla tingitud IgM tüüpi antikehade tootmisest vastuseks vaktsiinile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pumarixi kasutamise kohta rasedatel ei ole praegu andmeid.

AS03-adjuvandiga vaktsiini, mis sisaldab H1N1v tüveltpärit HA-d, on manustatud rasedatele naistele raseduse igas trimestris. Info hinnanguliselt ligikaudu 200 000 raseduse ajal vaktsineeritud naisel saadud tulemuste kohta on praegu piiratud. Puudub tõestus kõrvaltoimete riski suurenemise kohta enam kui 100 raseduse alusel, mida jälgiti prospektiivses kliinilises uuringus.

Loomkatsed Pumarixiga ei näita toksilisi toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Andmed erinevate inaktiveeritud adjuvanti mittesisaldavate sesoonsete vaktsiinidega vaktsineeritud rasedatelt naistelt ei näita väärearendite esinemist ega toksiliste toimete teket lootel või vastsündinul.

Pumarixi kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see arvatakse ametlikke soovitusi arvesse võttes olevat vajalik.

Imetamine

Pumarixi võib kasutada imetavatel emadel.

Fertiilsus

Fertiilsusandmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“ nimetatud toimed võivad mõjutada autojuhtimise või masinate kasutamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on hinnatud allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedust ligikaudu 4500 18aastasel ja vanemal uuritaval, kellele manustati Pumarixi vaktsiini või platseeboravimit.

18...64aastastel täiskasvanutel olid pärast vaktsineerimist kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed süstekoha valu (80,5%), lihasvalud (37,2%), väsimus (25,2%), peavalu (25,1%), liigesvalu (17,7%) ja külmavärinad (11,1%).

>64aastastel uuritavatel olid vaktsineerimise järel kirjeldatud kõige sagedamad kõrvaltoimed süstekoha valu (58,0%), lihasevalud (19,7%), väsimus (13,5%), peavalu (12,4%) ja liigesevalu (10,3%).

Kõrvaltoimete loetelu

Kõrvalnähud on esitatud järgmiste esinemissageduste järgi.

Väga sage ($\geq 1/10$)

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

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

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

Väga harv ($< 1/10\,000$)

Alljärgnevalt on loetletud ka platseebovaktsiiniga tehtud kliinilistes uuringutes saadud kõrvaltoimed (lisateavet platseebovaktsiinide kohta vt lõik 5.1).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed nimetatud 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: düspnoe

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhulahtisus

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: higistamine

Aeg-ajalt: kihelus, lööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: liigesevalu, lihasevalu

Aeg-ajalt: seljavalu, lihaskoe jäikus, kaelavalu, lihasspasmid, valu jäsemetes

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: valu süstekohas, väsimus

Sage: punetus süstekohas, tursed süstekohas, palavik, külmavärinad

Aeg-ajalt: süstekoha reaktsioonid (näiteks nahaalune verevalum, induratsioon, kihelus, kuumatunne), astenia, rindkerevalu, halb enesetunne

Pumarixi manustamise kohta puuduvad turustusjärgse järelevalve andmed.

Turustusjärgses perioodis on 3,75 µg A/California/7/2009 (H1N1) tüvest saadud HA-d sisaldavate AS03-adjvandiga vaktsiinide kasutamisel kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Immuunsüsteemi häired

Anafülaksia, allergilised reaktsioonid

Närvisüsteemi häired

Palavikukrambid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Angioödeem, generaliseerunud nahareaktsioonid, urtikaaria

Lisaks on pandeemiatevaheliste kolmevalentsete vaktsiinide turustusjärgse järelevalve käigus kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Harva

Neuralgia, mööduv trombotsütopeenia

Väga harva

Vaskuliit mööduva neeruhaaratusega

Neuroloogilised häired, näiteks entsefalomüeliit, neuriit ja Guillaini-Barré sündroom

Lapsed

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

Uuringute käigus kogutud paiksete ja üldiste kõrvaltoimete esinemissagedus ühe annuse kohta oli sagedam laste neis rühmades, kus manustati kaks täiskasvanu annust (0,5 ml), kui neis rühmades, kus manustati kaks täiskasvanu poolannust (s.t 0,25 ml), välja arvatud punetus 6...9aastaste vanuserühmas. Täiskasvanu teise poolannuse või täiskasvanu teise täisannuse manustamine ei suurendanud reaktogeensust, välja arvatud üldsümptomite esinemissageduse osas, mis olid teise annuse manustamise järel kõrgemad, eriti palaviku esinemissagedus <6-aastastel lastel. Allpool nimetatud kõrvaltoimete sagedus ühe annuse kohta on järgmine.

Kõrvaltoimed	3...5aastased		6...9aastased	
	pool annust	täisannus	pool annust	täisannus
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%
Turse	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Palavik (> 38 °C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Palavik (> 39 °C)				
- esinemissagedus annuse kohta	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- esinemissagedus isiku kohta	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Unisus	7,9%	13,4%	PK	PK
Ärritatavus	7,9%	18,6%	PK	PK
Isutus	6,9%	16,5%	PK	PK
Külmavärinad	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

PK = pole kättesaadav

Teistes kliinilistes uuringutes, mille käigus 6-kuustele kuni 17-aastastele lastele manustati teistsugust pandeemilise gripi vaktsiini (H5N1 A/Indonesia/05/2005, valmistatud Saksamaal Dresdenis), täheldati <6-aastastel lastel mõne kõrvaltoime (sh süstekoha valu ja punetus ning palaviku) esinemissageduse suurenemist pärast teise annuse manustamist.

Kõnealune ravim sisaldab säilitusainena tiomersaali (orgaanilise elavhõbedaühendina) ja seega on võimalik sensitiseerumisreaktsioonide teke (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiinid, ATC-kood J07BB02.

Farmakodünaamilised toimed

Käesolevas lõigus kirjeldatakse kliinilist kogemust mudelvaktsiinidega pärast kahe annuse manustamist.

Mudelvaktsiinid sisaldavad gripiantigeene, mis erinevad hetkel tsirkuleerivatest gripiviirustest. Neid antigeene võib pidada uuteks antigeenideks ja nad simuleerivad olukorda, kus vaktsineerimise sihtpopulatsioon ei ole nende antigeenidega varem kokku puutunud. Mudelvaktsiinidega saadud andmed toetavad vaktsineerimisstrateegiat, mida tõenäoliselt kasutatakse pandeemia vaktsiini korral.

Mudelvaktsiinidega saadud kliinilise immunogeensuse, ohutuse ja reaktogeensuse andmed on pandeemia vaktsiinide jaoks asjakohased.

Immuunvastus A/Indonesia/5/2005 (H5N1) tüve vastu

Täiskasvanud

3,75 µg A/Indonesia/5/2005 tüvest saadud HA-d sisaldavat AS03-adjuvandiga vaktsiini on hinnatud kliinilistes uuringutes uuritavatel alates 18. eluaastast, kasutades vaktsineerimist päeval 0 ja päeval 21.

Järjepidevuse uuringus (Q-Pan-H5N1-002) oli anti-hemaglutiniini (anti-HA) antikehade vastus 21 päeva ja 6 kuud pärast teise annuse manustamist järgmine.

Anti-HA antikeha	Immuunvastus A/Indonesia/5/2005 tüve vastu			
	18...60aastased		> 60aastased	
	42. päev n=1488	180. päev n=353	42. päev n=479	180. päev n=104
Seroprotektsiooni määr ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Serokonversiooni määr ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Serokonversiooni faktor ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ Seroprotektsiooni määr (s.t isikute osakaal, kelle HI tiiter oli $\geq 1:40$)

² Serokonversiooni määr (s.t isikute arv, kes olid enne vaktsineerimist kas seronegatiivsed või kellel on vaktsineerimisjärgne kaitsev tiiter $\geq 1:40$ või kes olid enne vaktsineerimist seropositiivsed ja kellel on tekkinud tiitri neljakordne tõus)

³ Serokonversiooni faktor (s.t vaktsineerimisjärgse GMT ja vaktsineerimiseelse GMT suhe)

21 päeva pärast teist annust saavutati A/Indonesia/5/2005 tüve vastaste neutraliseerivate antikehade tiitri neljakordne tõus 94,4% 18...60aastastest uuritavatest ja 80,4% > 60aastastest uuritavatest. 42. päeval oli tiiter vähemalt 1:80 100% 18...60aastastest uuritavatest ja 96,4% > 60aastastest uuritavatest.

Teises kliinilises uuringus (Q-Pan-H5N1-001) oli anti-hemaglutiniini (anti-HA) antikehade vastus 18...64aastastel uuritavatel järgmine.

Anti-HA antikeha	Immuunvastus A/Indonesia/5/2005 tüve vastu		
	21. päev n=145	42. päev n=145	180. päev n=141
Seroprotektsiooni määr ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversiooni määr ²	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversiooni faktor ³	4,5	92,9	5,6

¹ Seroprotektsiooni määr (s.t isikute osakaal, kelle hemaglutinatsiooni indeksi (HI) tiiter oli $\geq 1:40$)

² Serokonversiooni määr (s.t isikute arv, kes olid enne vaktsineerimist kas seronegatiivsed või kellel on vaktsineerimisjärgne kaitsev tiiter $\geq 1:40$ või kes olid enne vaktsineerimist seropositiivsed ja kellel on tekkinud tiitri neljakordne tõus)

³ Serokonversiooni faktor (s.t vaktsineerimisjärgse geomeetrilise keskmise tiiter (GMT, geometric mean titre) ja vaktsineerimiseelse GMT suhe)

A/Indonesia/5/2005 tüve vastaste neutraliseerivate antikehade tiitri neljakordne tõus saavutati 76,6% uuritavatel 21. päevaks, 97,9% uuritavatel 42. päevaks ja 91,5% uuritavatel 180. päevaks; tiiter vähemalt 1:80 oli 42. ja 180. päeval 100% uuritavatest.

Teistsuguse protsessi abil valmistatud 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini manustamine

Lapsed

Kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-009, -023) manustati 3...5aastastele ja 6...9aastastele lastele kaks annust 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) tüvest saadud HA-d sisaldavat AS03-adjuvandiga vaktsiini täisannust (0,5 ml) või poolannust (0,25 ml) päevadel 0 ja 21. 42. päeval ja 6 kuud pärast teist annust oli anti-HA antikeha vastus järgmine.

Anti-HA antikeha	Immuunvastus A/Vietnam/1194/2004 tüve vastu							
	3...5aastased				6...9aastased			
	42. päev		180. päev		42. päev		180. päev	
	pool annust n=49	täis-annus n=44	pool annust n=50	täis-annus n=29	pool annust n=43	täis-annus n=43	pool annust n=44	täis-annus n=41
Seroprotektsiooni määr ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Serokonversiooni määr ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Serokonversiooni faktor ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹ Seroprotektsiooni määr: isikute osakaal, kelle HI tiiter oli $\geq 1:40$

² Serokonversiooni määr: isikute arv, kes olid enne vaktsineerimist kas seronegatiivsed või kellel on vaktsineerimisjärgne kaitsev tiiter $\geq 1:40$ või kes olid enne vaktsineerimist seropositiivsed ja kellel on tekkinud tiitri neljakordne tõus

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

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

42. päeval oli neutraliseerivate antikehade vastus järgmine.

Seerumi neutraliseeriv antikeha	Immuunvastus A/Vietnam/1194/2004 tüve vastu			
	21 päeva pärast teist annust			
	3...5aastased		6...9aastased	
	pool annust n=47	täisannus n=42	pool annust n=42	täisannus n=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Serokonversiooni määr ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹ Geomeetriline keskmine tiiter (*geometric mean titre*)

² Seerumi neutraliseerivate antikehade tiitri neljakordne tõus

³ Uuritavate protsentuaalne osakaal, kellel saavutati seerumi neutraliseerivate antikehade tiiter vähemalt 1:80.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Pumarixiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta gripi korral, mille põhjuseks on vaktsiinis sisalduv gripiviiruse tüvi või mis on seotud vaktsiinis sisalduva tüvega (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ristreaktiivsed immuunvastused, mis tekivad 3,75 µg A/Indonesia/5/2005 (H5N1) tüvest saadud HA-d sisaldavate AS03-adjuvandiga vaktsiinidega

Järjepidevuse uuringus (Q-Pan-H5N1-002) saadi 42. päeval A/Vietnam/1194/2004 tüve vastaste neutraliseerivate antikehade tiitri neljakordne tõus 65,5% 18...60aastastest uuritavatest ja 24,1% >

60aastastest uuritavatest. Tiiter 1:80 saadi 84,2% uuritavatest vanuses 18...60 aastat ja 02,6% uuritavatest vanuses > 60 aastat.

Teises kliinilises uuringus (Q-Pan-H5N1-001) oli anti-HA antikehade vastus A/Vietnam/1194/2004 tüve vastu pärast 3,75 µg A/Indonesia/5/2005 tüvelt saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini manustamist järgmine.

Anti-HA antikeha	Immuunvastus A/Vietnam/1194/2004 tüve vastu		
	21. päev n=145	42. päev n=145	180. päev n=141
Seroprotektsiooni määr ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Serokonversiooni määr ²	13,1%	62,1%	9,2%
Serokonversiooni faktor ³	1,9	7,6	1,7

¹ Seroprotektsiooni määr (s.t isikute osakaal, kelle hemaglutinatsiooni indeksi (HI) tiiter oli $\geq 1:40$)

² Serokonversiooni määr (s.t isikute arv, kes olid enne vaktsineerimist kas seronegatiivsed või kellel on vaktsineerimisjärgne kaitsev tiiter $\geq 1:40$ või kes olid enne vaktsineerimist seroposiitvused ja kellel on tekkinud tiitri neljakordne tõus)

³ Serokonversiooni faktor (s.t vaktsineerimisjärgse GMT ja vaktsineerimiseelse GMT suhe)

A/Vietnam/1194/2004 tüve vastaste neutraliseerivate antikehade tiitri neljakordne tõus saavutati 44,7% uuritavatel 21. päevaks, 53,2% uuritavatel 42. päevaks ja 38,3% uuritavatel 180. päevaks; tiiter 1:80 oli 21. ja 42. päeval 95,7% ja 180. päeval 85,1% uuritavatest.

Teistsuguse protsessi abil valmistatud 3,75 µg A/Indonesia/05/2005 tüvest valmistatud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini kahe annuse manustamine pärast teistsuguse protsessi abil valmistatud 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 tüvest saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini ühe või kahe annuse manustamist

Kliinilises uuringus (D-Pan-H5N1-012) manustati 18...60aastastele uuritavatele 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 või A/Indonesia/5/2005 tüvest saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini annus kuus kuud pärast seda, kui nad olid vastavalt päeval 0 või päevadel 0 ja 21 saanud ühe või kaks ettevalmistavat annust 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 tüvest saadud HA-d sisaldavat AS03-adjuvandiga vaktsiiniga. Anti-HA vastusreaktsioonid olid järgmised.

Anti-HA antikeha	A/Vietnami vastased antikehad 21 päeva pärast A/Vietnami kordusvaktsiini manustamist n=46		A/Indonesia vastased antikehad 21 päeva pärast A/Indonesia kordusvaktsiini manustamist n=49	
	pärast ühte ettevalmistavat annust	pärast kahte ettevalmistavat annust	pärast ühte ettevalmistavat annust	pärast kahte ettevalmistavat annust
Seroprotektsiooni määr ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Kordusvaktsineerimise serokonversiooni määr ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Kordusvaktsineerimise faktor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ Seroprotektsiooni määr: isikute osakaal, kelle hemaglutinatsiooni inhibitsiooni (HI) tiiter oli $\geq 1:40$; ² kordusvaktsineerimise serokonversiooni määr: isikute arv, kes olid enne kordusvaktsineerimist kas seronegatiivsed või kellel on vaktsineerimisjärgne kaitsev tiiter $\geq 1:40$ või kes olid enne kordusvaktsineerimist seroposiitvused ja kellel on tekkinud tiitri neljakordne tõus

³ Kordusvaktsineerimise faktor: kordusvaktsineerimisjärgse geomeetrilise keskmise tiitri (GMT) ja kordusvaktsineerimiseelse GMT suhe

Sõltumata sellest, kas 6 kuud varem oli manustatud üks või kaks ettevalmistava vaktsiini annust, oli seroprotektsiooni määr A/Indonesia tüve vastu pärast 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 tüvest saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini manustamist >80% ja seroprotektsiooni määr A/Vietnam tüve vastu pärast 3,75 µg A/Indonesia/05/2005 tüvest saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini manustamist >90%. Kõikidel uuritavatel saavutati neutraliseerivate antikehade tiiter vähemalt 1:80 mõlema kahe tüve vastu sõltumata vaktsiinis olevast HA tüübist ja varasemate annuste arvust.

Teises kliinilises uuringus manustati 39le 18...60aastasele uuritavale 3,75 µg A/Indonesia/5/2005 tüvest saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini annus 14 kuud pärast seda, kui nad olid päeval 0 ja päeval 21 saanud kaks annust 3,75 µg A/Vienam/1194/2004 tüvest saadud HA-d sisaldavat AS03-adjuvandiga vaktsiiniga. Seroprotektsiooni määr A/Indonesia tüve vastu oli 21 päeva pärast kordusvaktsineerimist 92% ja 180 päeva pärast kordusvaktsineerimist 69,2%.

3,75 µg A/Turkey/Turkey/1/2005 tüvest valmistatud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini ühe annuse manustamine pärast 3,75 µg A/Indonesia/5/2004 tüvest saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini kahe annuse manustamist

Kliinilises uuringus (Q-Pan-H5N1-010) manustati 15 kuud pärast esmast vaktsineerimist 3,75 µg A/Turkey/Turkey/1/2005 tüvelt saadud HA-d sisaldava AS03-adjuvandiga vaktsiini kordusanuss. 10 päeva pärast kordusvaktsineerimist oli seroprotektsiooni määr A/Turkey/Turkey/1/2005 ja A/Indonesia/5/2005 tüvede vastu 99,2%. 42 päeva pärast kordusvaktsineerimist oli mõlema tüve vastane seroprotektsiooni määr 98,4%.

Teave mittekliinilistest uuringutest

Võimet indutseerida kaitset homoloogsete ja heteroloogsete vaktsiinitüvede vastu hinnati mittekliiniliselt A/Indonesia/05/05 (H5N1) tüvedega, kasutades valgetuhkrute ekspositsioonimudeleid.

- Ekspositsioon homoloogsele pandeemilisele H5N1 tüvele (A/Indonesia/5/05)

Selles kaitse katses immuniseeriti valgetuhkrud (kuus valgetuhkrut rühmas) intramuskulaarselt vaktsiini kandidaadiga, mis sisaldas H5N1 antigeeni kolme erinevat annust (7,5, 3,8 ja 1,9 µg HA antigeeni), mille adjuvandisisaldus oli AS03 standardannus või poolannus. Kontrollgrupp sisaldas ainult adjuvandiga ning ilma adjuvandita vaktsineeritud (7,5 µg HA-d) valgetuhkruid. Ilma adjuvandita H5N1 gripiviiruse vaktsiiniga vaktsineeritud valgetuhkrud ei olnud surma eest kaitstud ning neil esines samasugune viiruskoormus kopsudes ja viiruse eritamine ülemistes hingamisteedes nagu neil tuhkritel, keda immuniseeriti ainult adjuvandiga. Samas oli H5N1 antigeeni erinevate annuste ja AS03-adjuvandi kombinatsiooniga võimalik pärast H5N1 homoloogse metsikut tüüpi viiruse intratracheaalset ekspositsiooni kaitsta surmajuhtude eest ja vähendada viiruskoormust kopsudes ja viiruse eritumist. Seroloogilistes analüüsides esines otsene korrelatsioon vaktsiini poolt indutseeritud HI ja neutraliseerivate antikehade tiitri vahel kaitstud loomadel võrreldes antigeeni ja adjuvandi kontrollidega.

- Ekspositsioon heteroloogsele pandeemilisele H5N1 tüvele (A/Hong Kong/156/97)

Selles kaitse katses immuniseeriti valgetuhkrud (kuus valgetuhkrut rühmas) intramuskulaarselt vaktsiini kandidaadiga, mis sisaldas H5N1 antigeeni erinevaid annuseid (3,75, 1,5, 0,6 ja 0,24 µg HA antigeeni), mille sisaldas poolt annust AS03 adjuvanti. Lisaks sellele immuniseeriti kuuest valgetuhkrust koosnev grupp vaktsiini kandidaadiga, mis sisaldas 3,75 µg H5N1 + täisannuse AS03, ja üks kontrollrühm sisaldas valgetuhkruid, keda immuniseeriti ilma adjuvandita vaktsiiniga (3,75 µg HA). Selle heteroloogse ekspositsiooniuuringu tulemused näitavad 80,7...100% kaitset kõigi

adjuvandiga vaktsiinikandidaatide korral võrreldes 43% kaitsega ilma adjuvandita vaktsiinide kasutamisel, mis näitab AS03-adjuvandi lisamise kasulikkust.

Ravimpreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pumarixiga saadud prekliinilised andmed, tuginedes farmakoloogilise ohutuse, ägeda ja kroonilise toksilisuse, paikse talutavuse, emasloomade fertiilsuse, embrüofetaalse ja postnataalse toksilisuse (kuni imetamise lõpuni) konventsionaalsetele uuringutele, ei ole näidanud spetsiifilisi ohte inimestele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suspensiooni viaal

Tiomersaal

Natriumkloriid (NaCl)

Dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4)

Kaaliumdivesinikfosfaat

Kaaliumkloriid (KCl)

Süstevesi

Emulsiooni viaal

Natriumkloriid (NaCl)

Dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4)

Kaaliumdivesinikfosfaat (KH_2PO_4)

Kaaliumkloriid (KCl)

Süstevesi

Adjuvantide kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast segamist tuleb vaktsiin ära kasutada 24 tunni jooksul. Valmislahuse keemilise ja füüsikalise stabiilsuse püsimine on tõestatud 24 h jooksul temperatuuril 30 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte külmutada.

Kaitseks valguse eest hoida originaalpakendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi segamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks pakk sisaldab:

- üks pakk, mis sisaldab 50 korgiga (butüülkumm) 2,5 ml suspensiooniviaali (I tüüpi klaas)
- kaks pakki, mis sisaldavad 25 korgiga (butüülkumm) 2,5 ml emulsiooniviaali (I tüüpi klaas)

1 suspensiooniviaali (2,5 ml) segamisel 1 emulsiooniviaali (2,5 ml) sisuga saadav maht vastab 10 annusele vaktsiinile (5 ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pumarix koosneb kahest komponendist.

Suspensioon: antigeeni sisaldav mitme annuse viaal

Emulsioon: adjuvanti sisaldav mitme annuse viaal

Enne manustamist tuleb kaks komponenti segada.

Vaktsiini segamise ja manustamise juhised

1. Enne kahe komponendi segamist tuleb emulsioonil (adjuvant) ja suspensioonil (antigeen) lasta soojendada toatemperatuurini (vähemalt 15 minuti jooksul). Suspensiooni viaalis võib normaalselt esineda sadet. See sade on suspensiooni normaalne füüsikaline ilme. Emulsioon on valkjas.
2. Iga viaali tuleb loksutada ja kontrollida visuaalselt tahkete võõrosakeste suhtes (muu kui ülalkirjeldatud valge sade) ja/või ebanormaalse füüsikalise välimuse suhtes. Kui esineb emb-kumb ülalnimetatut (sealhulgas korgist pärit kummiosakesed), visake vaktsiin ära.
3. Vaktsiini segamiseks tõmmatakse kogu adjuvanti sisaldava viaali segu 5 ml süstlaga ja lisatakse see antigeeni sisaldavale viaalile. Soovitav on kasutada 23 G nõela. Kui see nõelasuurus ei ole kättesaadav, soovitatakse kasutada 21 G nõela. Adjuvanti sisaldav viaal peab olema kogu sisu eemaldamise lihtsustamiseks tagurpidi.
4. Pärast adjuvandi lisamist antigeenile tuleb segu hästi loksutada. Segatud vaktsiin on valkjas emulsioon. Muude kõrvalekallete täheldamisel visake vaktsiin ära.
5. Pumarixi viaali maht pärast segamist on vähemalt 5 ml. Vaktsiin tuleb manustada vastavalt kohalikele annustamissoovitustele (vt lõik 4.2).
6. Iga viaali tuleb enne iga manustamiskorda loksutada ja kontrollida visuaalselt tahkete võõrosakeste suhtes ja/või ebanormaalse füüsikalise välimuse suhtes. Kui esineb emb-kumb ülalnimetatut (sealhulgas korgist pärit kummiosakesed), visake vaktsiin ära.
7. Iga 0,5 ml vaktsiiniannus tõmmatakse süstimiseks 1 ml süstlase ja manustatakse intramuskulaarselt. Soovitav on kasutada süstalt, mille nõel ei ole suurem kui 24 G.
8. Pärast segamist kasutage vaktsiin ära 24 tunni jooksul. Segatud vaktsiini võib hoida kas külmkapis (temperatuuril 2...8 °C) või toatemperatuuril (25 °C...30 °C). Kui segatud vaktsiini hoitakse külmkapis, tuleb see enne iga annuse võtmist soojendada toatemperatuurini.

Kasutamata ravimpreparaat 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/1/10/664/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 04/03/2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

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)

IB Biomedical Corporation, Quebec, tegutseb nimega:
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Kanada G1P 4R8

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.

Pumarixi võib turustada ainult piirkondades, kus Maailma Terviseorganisatsioon (WHO)/EL on välja kuulutanud gripipandeemia, ja tingimusel, et Pumarixi müügiloo hoidja võtab arvesse ametlikult välja kuulutatud pandeemia põhjustanud viiruse tüve.

- ***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

Ravimiohutuse järelvalve süsteem

Müügiloo hoidja peab tagama, et müügiloo taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelvalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Müügiloo hoidja peab uuringuid ja ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelvalve kavas kirjeldatule ja vastavalt pandud erikohustustele.

Riskijuhtimiskava

Müügiloo hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelvalve kavas kirjeldatule, nagu on kokku lepitud müügiloo moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heaks kiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusuaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelvalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;

- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse järelevalve või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamiseks;
- Euroopa Ravimiameti nõudel.

Perioodilised ohutusaruanded

Väljaspool pandeemiaperioodi jätkub perioodiliste ohutusaruannete esitamine tavapärase ajavahemiku järel ja formaadis, kusjuures eelkõige analüüsitakse AESI ja potentsiaalselt adjuvantidega seotud kõrvaltoimeid. See peaks sisaldama käimasolevate uuringute, või, kui võimalik, mudelvaktsiinide tegeliku kasutamise andmeid ja adjuvandisüsteemi asjakohaseid ohutusandmeid.

Pandeemiaolukorras (Maailma Terviseorganisatsiooni gripivalmiduse plaani 6. faas) esitatakse vastavalt cRMP suunisele (viitedokument EMEA/32706/2007 pandeemiaolukorraks) üks kord kahe nädala järel lihtsustatud perioodiline ohutusaruanne, millele lisatakse vaktsiini levitamise kokkuvõte.

Pandeemiaolukorras ei ole regulatsiooni nr 726/2004/EÜ artiklis 24 kirjeldatud perioodiliste ohutusaruannete esitamise sagedus küllaldane pandeemia vaktsiini ohutuse jälgimiseks, sest sellises situatsioonis eeldatakse lühikese aja jooksul suurt ekspositsiooni. Sellises olukorras on vajalik sellise ohutusinfo kiire edastamine, millel võib olla väga oluline mõju ravimi riski-kasu tasakaalule pandeemiasituatsioonis. Kumulatiivse ohutusinfo kiire analüüsimine ekspositsiooni ulatuse kontekstis on hädavajalik regulatoorsete otsuste tegemiseks ja vaktsineeritava populatsiooni kaitsmiseks. Lisaks ei pruugi Euroopa Liidus ravimite reguleerimise reeglite osas 9a määratletud formaadis esitatud perioodiliste ohutusaruannete sügavuti analüüsimiseks pandeemia ajal olla piisavalt ressursse uute ohutusküsimuste kiireks identifitseerimiseks.

Seetõttu hakkab müügiloo hoidja kohe pärast pandeemia väljakuulutamist (Maailma Terviseorganisatsiooni ülemaailmse gripivalmiduse plaani 6. faas) ja pandeemia vaktsiini kasutamist esitama perioodilisi ohutusaruandeid allpool määratletud perioodilisusega ja formaadis.

Edastamissagedus

- Aega hakatakse lugema alates esimese vaktsiinipartii tarnimisele järgnevast esimesest esmaspäevast.
- Esimene andmete esitamise tähtaeg on 14 päeva pärast seda.
- Aruanne tuleb esitada mitte hiljem kui 22. päeval (s.t järgmisel esmaspäeval).
- Pandeemia esimese kolme kuu jooksul tuleb aruandeid esitada iga kahe nädala järel.
- Müügiloo hoidja ja (kaas)raportöör vaatavad perioodilisuse üle iga kolme kuu järel.

Kui inimravimikomitee on otsustanud, et perioodiliste ohutusraportite lühivormide esitamine ei ole vajalik, tuleb esitada täielik perioodiline ohutusraport, mis hõlmab ajavahemikku alates eelmisest rutiinsest perioodilisest ohutusaruandest ning mis tuleb esitada raportööri nimetatud ajavahemiku jooksul.

Formaat

Aruanne sisaldab järgmisi koondandmete tabelleid heakskiidetud formaadis.

1. Surmaga lõppenud ja/või eluohtlikud reaktsioonid – iga eelistatud mõiste kohta, sealhulgas surmajuhtumite teadete osakaal.
2. Eriliselt huvipakkuvad kõrvaltoimed (eelistatavad mõisted).
3. Rasked ootamatud reaktsioonid (eelistatavad mõisted).
4. Kõik sündmused, mis esinesid järgmistes vanuserühmades: 6...23 kuud, 2...8 aastat, 8...17 aastat, 18...60 aastat, > 60 aastat.
5. Kõik rasedatel esinenud sündmused.
6. Kõik patsientide teatatud sündmused, mis on andmete kogumistähtaja lõpuks andmebaasi sisestatud.

7. Kumulatiivne ülevaade perioodi jooksul teatatud kõigist sündmustest, mis on stratifitseeritud vastavalt teataja tüübile (patsient või tervishoiutöötaja), raskusastmele, oodatavusele ja kas tegemist oli spontaanse või taotletud teatamisega.

Andmete esitamisel tuleb arvestada järgmisi soovitusi.

- Müügiloo hoidja analüüsib rasked oodatavad reaktsioonid osana signaali tuvastusprotseduuridest ja koostab probleemküsimuse tekkel ainult osa aruandest.
- Kõik tabelid põhinevad sündmuste arvul (esitatuna eelistatud mõiste tasemel ja klassifitseerituna organsüsteemi klasside kaupa), mitte juhtude arvul.
- Tabelid 1 kuni 4 põhinevad ainult tervishoiutöötajate teatatud sündmustel.
- Tabelites 1 kuni 5 esitatakse teatamiseperioodi jooksul kogunenud sündmuste arv ja kumulatiivsed andmed.
- Kõik tabelid põhinevad geneerilistel ja mitte tootespetsiifilistel andmetel. Tootespetsiifilisi andmeid võib hinnata signaali töötlemise käigus.
- Võimalusel tuleb esitada iga teatatud eelistatud mõiste kohta signaalide suhtelise teatamissageduse näitaja(nt proportsionaalne teatamissuhe (PRR, *proportional reporting ratio*), informatsioonikomponent (IC, *information component*) või empiiriline Bayesi geomeetriline keskmine (EBMG, *empirical Bayesian geometric mean*)). See ei ole kohustuslik, sest kõik müügiloo hoidjad ei suuda veel seda nõuet täita.
- Üksikjuhtumite kirjelduste esitamine ei ole vajalik – vajaduse korral on võimalik need esitada signaali hindamise aruannetes.

Perioodiliste ohutusaruannetega esitatakse ka lühike kokkuvõte, milles tuleb välja tuua kõik probleemid, prioriteetsed signaalitöötused (mitmete signaalide esinemisel) ja signaali hindamise täieliku aruande esitamise sobivad ajakavad. Esitada tuleb kõik signaali hindamise aruanded, sealhulgas need, mille korral edaspidi on näidatud signaali puudumine.

Lisatakse vaktsiini levitamise kokkuvõte ja esitatakse üksikasjalikud andmed vaktsiinidooside kohta, mis on levitatud:

- aruandeperioodil Euroopa Liidu liikmesriikides partiinumbrate kaupa;
- Euroopa Liidu liikmesriikides kumulatiivselt ja
- ülejäänud maailmas.

- **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ei kohaldata.

- **ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

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

Kirjeldus	Kuupäev
Pandeemia ajal teostab taotleja vaktsiini rasedusaegse kasutamise ohutuse järelevalvet, kasutades eriregistrit.	Registri protokoll esitatakse riskijuhtimiskava osana pandeemia ajal.
Pandeemia ajal teeb taotleja ravimiohutuse järelevalve kavas määratletud prospektiivse kohortuuringu.	Sõltuvalt vaktsiini tüvest ja pärast vaktsiinitüve rakendamist esimese pandeemia tekkimise ajal.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP, MIS SISALDAB ÜHTE 50 SUSPENSIOONIVIAALIGA PAKKI JA KAHTE 25 EMULSIOONIVIAALIGA PAKKI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pumarixi süsteemulsiooni suspensioon ja emulsioon.
Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (lõhustatud viirus, inaktiveeritud, adjuvandiga)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

Inaktiveeritud lõhustatud gripiviirus, mille antigeenisaldus on ekvivalentne:

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

AS03-adjuvant, mis sisaldab skvaleeni, DL- α -tokoferooli ja polüsorbaat 80.

* hemaglutiniin (HA)

3. ABIAINED

Tiomersaal
Naatriumkloriid (NaCl)
Dinaatriumvesinikfosfaat (Na_2HPO_4)
Kaaliumpyrosülfid (KH_2PO_4)
Kaaliumpyrosülfid (KCl)
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süsteemulsiooni suspensioon ja emulsioon

50 viaali: suspensioon (antigeen)

50 viaali: emulsioon (adjuvant)

1 suspensiooniviaali (2,5 ml) segamisel 1 emulsiooniviaali (2,5 ml) sisuga saadav maht vastab 10 annusele vaktsiinile (5 ml).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intramuskulaarne kasutus
Enne kasutamist loksutada.
Enne 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)

Suspensioon ja emulsioon tuleb enne kasutamist segada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte külmutada.

Kaitseks valguse eest hoida originaalpakendis.

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

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/664/001

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' kirja mittelisamiseks aktsepteeritud.

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 SUSPENSIOONIVIAALIGA (ANTIGEEN) PAKK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pumarixi süsteemulsiooni suspensioon
Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (lõhustatud viirus, inaktiveeritud, adjuvandiga)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Inaktiveeritud lõhustatud gripiviirus, mille antigeenisaldus* on ekvivalentne:
3,75 mikrogrammi hemaglutiniini ühes annuses
* Antigeen: A/Indonesia/5/2005 (H5N1) sarnane tüvi (PR8-IBCDC-RG2)

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Antigeeni süstesuspensioon
50 viaali: suspensioon:
2,5 ml ühes viaalis.
Pärast segamist adjuvandi emulsiooniga: kümme 0,5 ml annust.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intramuskulaarne kasutus
Enne kasutamist loksutada.
Enne 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 võib suspensiooni segada ainult adjuvandi emulsiooniga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte külmutada.
Kaitseks valguse eest hoida originaalpakendis.

**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/1/10/664/001

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' kirja mittelisamiseks aktsepteeritud.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**25 EMULSIOONIVIAALIGA (ADJUVANT) PAKK****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pumarixi süsteemulsiooni emulsioon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Sisu: AS03-adjuvant, mis sisaldab skvaleeni (10,69 milligrammi), DL- α -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 kasutus
Enne kasutamist loksutada.
Enne 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 võib segada ainult antigeeni suspensiooniga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte külmutada.
Kaitseks valguse eest hoida originaalpakendis.

**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/1/10/664/001

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille' kirja mittelisamiseks aktsepteeritud.

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE
--

Pumarixi antigeeni süstesuspensioon
Pandeemilise gripi vaktsiin
A/Indonesia/5/2005 (H5N1) sarnane tüvi (PR8-IBCDC-RG2)
I.M.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist segada adjuvandi emulsiooniga.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast segamist: kasutada 24 tunni jooksul ja mitte hoida temperatuuril üle 30 °C.
Segamise kuupäev ja kellaaeg:

4. PARTII NUMBER

Lot

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

2,5 ml
Pärast segamist adjuvandi emulsiooniga: kümme 0,5 ml annust.

6. MUU

Hoida temperatuuril 2...8 °C, mitte külmutada, kaitsta valguse eest.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL EMULSIONIVIAAL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE
--

Pumarixi adjuvandi emulsioon
I.M.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist segada antigeeni suspensiooniga.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

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

2,5 ml

6. MUU

Hoida temperatuuril 2...8 °C, mitte külmutada, kaitsta valguse eest.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pumarixi süsteemulsiooni suspensioon ja emulsioon.

Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (lõhustatud viirus, inaktiveeritud, adjuvandiga)

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Pumarix ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Pumarix ja milleks seda kasutatakse

Pumarix on vaktsiin, mida kasutatakse täiskasvanutel alates 18. eluaastast pandeemilise gripi ennetamiseks.

Pandeemiline gripp on gripitüüp, mida esineb teatud ajavahemike järel, milleks võib olla vähem kui 10 aastat kuni mitukümmend aastat. Haigus levib kiiresti kogu maailmas. Pandeemilise gripi tunnused on sarnased tavapärase gripiga, kuid võivad olla raskemad.

Kuidas Pumarix toimib

Kui inimesele manustatakse vaktsiini, toodab inimese enda kaitsesüsteem (immuunsüsteem) antikehi haiguse vastu. Mitte ükski vaktsiini koostisosa ei põhjusta grippi.

Sarnaselt kõigile vaktsiinidele ei pruugi Pumarix täielikult kaitsta kõiki vaktsineeritud isikuid.

2. Mida on vaja teada enne Pumarixi kasutamist

Pumarixi ei tohi kasutada:

- kui teil on varem esinenud äkki tekkiv eluohtlik allergiline reaktsioon selle vaktsiini ükskõik missuguse koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6) või mõne preparaadis väga väikeses koguses oleva aine suhtes, näiteks muna- ja kanavalgu, ovalbumiini, formaldehüüdi või naatriumdeoksükolaadi suhtes.
 - Allergilise reaktsiooni tunnuste hulka võivad kuuluda sügelev nahalööve, õhupuudus ja näo- ja keele paistetus.
 - Pandeemia olukorras võidakse teile vaktsiini siiski manustada. Seda juhul, kui allergilise reaktsiooni tekkel on kohe võimalik rakendada meditsiinilist abi.

Ärge kasutage Pumarixi, kui mõni ülaltoodud väidetest kehtib ka teie kohta.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pumarixi kasutamist pidage nõu arsti või meditsiiniõega järgmistel juhtudel.

- Kui teil on varem esinenud muu allergiline reaktsioon kui eluohtlik allergiline reaktsioon selle vaktsiini ükskõik missuguse koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6) või tiomersaali, muna- ja kanavalgu, ovalbumiini, formaldehüüdi või naatriumdeoksükolaadi suhtes.
- Kui teil on raske infektsioon kõrge palavikuga ($> 38^{\circ}\text{C}$). Kui see kehtib teie kohta, siis vaksineerimine lükatakse tavaliselt edasi seniks, kuni tunnete end paremini. Kerge infektsioon, näiteks külmetushaigus, ei peaks olema probleem, kuid teie arst annab teile nõu, kas teid võib Pumarixiga vaksineerida või mitte.
- Kui teil on probleeme immuunsüsteemiga, sest teie reaktsioon vaktsiinile võib sel juhul olla nõrk.
- Teile tehakse vereanalüüs, et uurida teid teatud viirusinfektsioonide suhtes. Pumarixiga vaksineerimisele järgneva paari nädala jooksul ei pruugi nende analüüside tulemused olla õiged. Õelge neid analüüsi tellivale arstile, et teile on hiljuti manustatud Pumarixi.
- Teil on veritsusprobleem või teil tekivad kergesti verevalumid.

Kui mõni ülaltoodud väide kehtib ka teie suhtes (või kui te ei ole milleski kindel), pidage enne Pumarixi manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Mõnel puhul võib vaksineerimine olla mitted soovitatav või võib olla vajalik selle edasilükkamine.

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

Lapsed

Kui teie last vaksineeritakse, 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 Pumarix

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või on teile hiljuti manustatud mis tahes muud vaktsiini.

Eriti rääkige oma arstile või õele, kui saate immuunsüsteemi mõjutavat ravi (näiteks kortikosteroidravi või kemoteraapia pahaloomulise kasvaja korral). Pumarixi võib siiski manustada, kuid teie reaktsioon vaktsiinile võib olla nõrk.

Pumarix ei ole ette nähtud manustamiseks samal ajal koos mõne teise vaktsiiniga. Kui see on siiski vajalik, tuleb teine vaktsiin süstida teise õlavarde. Tekkivad kõrvaltoimed võivad olla raskemad.

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Kõrvaltoimed“ nimetatud toimed võivad mõjutada autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Enne nende tegevuste tegemist on soovitatav ära oodata see, kuidas Pumarix teile mõjub.

Pumarix sisaldab tiomersaali

Pumarix sisaldab säilitusainena tiomersaali ja on võimalik, et teil tekib selle tagajärjel allergiline reaktsioon. Õelge oma arstile, kui teil on teadaolevalt mingisuguseid allergiaid.

Pumarix sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Pumarixi üks annuses sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ja vähem kui 1 mmol kaaliumi (39 mg). Preparaat on praktiliselt naatriumi- ja kaaliumivaba.

3. Kuidas Pumarixi manustatakse

- Täiskasvanud alates 18. eluaastast: manustatakse Pumarixi kaks annust. Teine annus tuleb manustada vähemalt kolm nädalat pärast esimest annust.

Kui olete varem saanud ühe või kaks annust sarnast H5N1 viiruse tüve sisaldavat AS03-adjuvandiga vaktsiini

- Täiskasvanud alates 18. eluaastast: manustatakse Pumarixi üks annus.

Kasutamine lastel

On olemas piiratud andmed Pumarixiga väga sarnase vaktsiini (kuid valmistatud teises tehases) kasutamise kohta 3...9aastastel lastel, kellele manustati kas kaks täiskasvanu annust või kaks täiskasvanu poolannust kolmenädalaste vahedega. Puudub info vaktsiini kasutamise kohta alla 3aastastel lastel ja lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat.

Teie arst või meditsiiniõde manustab teile Pumarixi.

- Pumarix manustatakse lihasesisese süstena.
- Tavaliselt tehakse see süst õlavarre ülaossa.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Allergilised reaktsioonid

Allergilised reaktsioonid, mis võivad põhjustada ohtlikult madalat vererõhku. Kui seda ei ravita, võib see põhjustada šokki. Teie arst teab, et see võib juhtuda, ja tal on erakorralise abi vahendid käepärast.

Muud kõrvalnähud

Väga sagedased kõrvalnähud: võivad esineda rohkem kui ühel patsiendil kümnest

- Valu süstekohas
- Peavalu
- Väsimus
- Lihasevalu, liigesevalu

Sagedased kõrvalnähud: võivad esineda vähem kui ühel patsiendil kümnest

- Punetus ja paistetus süstekohas
- Palavik
- Higistamine
- Külmavärinad
- Kõhulahtisus, halb enesetunne

Aeg-ajalt esinevad kõrvalnähud: võivad esineda vähem kui ühel patsiendil 100st

- Reaktsioonid süstekohas, näiteks verevalum, kõva tükk, sügelemine, kuumatunne
- Lümfisõlmede paistetus kaelal

- Peapööritus
- Üldine halb enesetunne
- Ebatavaline nõrkus
- Iiveldus, kõhuvalu, kõrvetised
- Unetus
- Käte või jalgade surisemine või tuimus
- Õhupuudus
- Rindkerevalu
- Sügelemine, lööve
- Valu seljas või kaelas, lihasjäikus, lihasspasmid, valu jalgades või kätes

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

0,5 ml sarnase vaktsiini manustamisel 3...9aastastele lastele esines palavikku sagedamini kui vaktsiini poole annuse (0,25 ml) manustamisel. Palavik esines 6...9aastastel lastel sagedamini kui 3...5aastastel lastel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud pärast teist annust, sõltumata sellest, kas lastele manustati pool täiskasvanu täisannusest või täiskasvanu täisannus, 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 sarnast vaktsiini, mis sisaldas A/Indonesia/05/2005, täheldati <6-aastastel lastel mõne kõrvaltoime (sealhulgas süstekoha valu ja punetuse ning palaviku) esinemissageduse suurenemist pärast teise annuse manustamist.

Alltoodud kõrvaltoimeid on kirjeldatud H1N1 sisaldavate AS03-adjuvandiga vaktsiinidega. Need toimed võivad tekkida ka Pumarixi kasutamisel. Kõikide kõrvaltoimete korral rääkige kohe oma arsti või meditsiiniõega.

- Allergilised reaktsioonid, mis võivad põhjustada ohtlikult madalat vererõhku. Kui seda ei ravita, võib see põhjustada šokki. Teie arst teab, et see võib juhtuda, ja tal on erakorralise abi vahendid käepärast.
- Tõmblused
- Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas nõgeslööve (kublad)

Alltoodud kõrvaltoimed on esinenud päevade või nädalate jooksul pärast vaktsineerimist iga-aastaste gripi ennetamiseks kasutatavate tavapäraste vaktsiinidega. Need toimed võivad tekkida ka Pumarixi kasutamisel. Kõikide kõrvaltoimete korral rääkige sellest kohe oma arstile või õele.

Harva esinevad kõrvalnähud: võivad esineda vähem kui ühel patsiendil 1000st

- Tugev torkiv või tuksuv valu piki ühe või mitme närvi kulgu
- Väike vereliistakute arv. See võib põhjustada veritsuste või verevalumite teket.

Väga harva esinevad kõrvalnähud: võivad esineda vähem kui ühel patsiendil 10 000st

- Veresoonte põletik (vaskuliit). See võib põhjustada nahalöövet, liigesevalu ja neeruprobleeme.
- Probleemid aju ja närvidega, näiteks kesknärvisüsteemi põletik (entsefalomüeliit), närvipõletik (neuriit) või Guillaini-Barré sündroomiks nimetatav halvatus tüüp.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Pumarixi säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Enne vaktsiini segamist

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

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Kaitseks valguse eest hoida originaalpakendis.

Mitte külmutada.

Pärast vaktsiini segamist

Pärast segamist kasutage vaktsiini ära 24 tunni jooksul ning ärge hoidke temperatuuril üle 30 °C.

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 Pumarix sisaldab

- **Toimeaine**

Inaktiveeritud lõhustatud gripiviirus, mille antigeenisaldus* on ekvivalentne:

A/H5N1/Indonesia/05/2005 sarnane tüvi (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogrammi** 0,5 ml annuses

* kultiveeritud munavalgul

** hemaglutiniini kogus mikrogrammides

See vaktsiin vastab Maailma Terviseorganisatsiooni soovitusele ja Euroopa Liidu otsusele pandeemia kohta.

- **Adjuvant**

See vaktsiin sisaldab adjuvanti AS03. See adjuvant sisaldab skvaleeni (10,69 milligrammi), DL- α -tokoferooli (11,86 milligrammi) ja polüsorbaat 80 (4,86 milligrammi). Adjuvante kasutatakse organismi vastusreaktsiooni tugevdamiseks vaktsiinile.

- **Teised koostisained**

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

Kuidas Pumarix välja näeb ja pakendi sisu

Suspensioon on läbipaistev kuni valkjas opalestseeruv suspensioon, mis võib veidi sadeneda. Emulsioon on valkjas homogeenne vedelik.

Enne vaktsiini manustamist segatakse kaks osa kokku. Segatud vaktsiin on valkjas emulsioon.

Üks pakk Pumarixi sisaldab:

- üks pakk, mis sisaldab 50 2,5 ml suspensiooniviaali (antigeen),
- kaks pakki, mis sisaldavad 25 2,5 ml emulsiooniviaali (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 Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Magyarors

GlaxoSmithKline Kft.
Tel: + 36-1-2255300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
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) 1 39 17 84 44
diam@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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Slovenskí republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepia.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

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 uuendatud.

Ravimipreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.
See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.
Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale.

Pumarix koosneb kahest komponendist:

Suspensioon: antigeeni sisaldav mitme annuse viaal

Emulsioon: adjuvanti sisaldav mitme annuse viaal

Enne annustamist tuleb kaks komponenti segada.

Vaktsiini segamise ja manustamise juhised

1. Enne kahe komponendi segamist tuleb emulsioon (adjuvant) ja suspensioon (antigeen) soojendada toatemperatuurini (vähemalt 15 minuti jooksul). Suspensiooni viaalis võib normaalselt esineda sadet. See sade on suspensiooni normaalne füüsikaline ilme. Emulsioon on valkjas.

2. Iga viaali tuleb loksutada ja kontrollida visuaalselt tahkete võõrosakeste suhtes (muu kui ülalkirjeldatud valge sade) ja/või ebanormaalse füüsilise välimuse suhtes. Kui esineb emb-kumb ülalnimetatut (sealhulgas korgist pärit kummiosakesed), visake vaktsiin ära.
3. Vaktsiini segamiseks tõmmatakse kogu adjuvanti sisaldava viaali segu 5 ml süstlaga ja lisatakse see antigeeni sisaldavale viaalile. Soovitav on kasutada 23 G nõela. Kui see nõelasuurus ei ole kättesaadav, soovitatakse kasutada 21 G nõela. Adjuvanti sisaldav viaal peab olema kogu sisu eemaldamise lihtsustamiseks tagurpidi.
4. Pärast adjuvandi lisamist antigeenile tuleb segu hästi loksutada. Segatud vaktsiin on valkjas emulsioon. Muude kõrvalekallete täheldamisel visake vaktsiin ära.
5. Pumarixi viaali maht pärast segamist on vähemalt 5 ml. Vaktsiin tuleb manustada vastavalt annustamissoovitustele (vt lõik 3 „Kuidas Pumarixi manustatakse“).
6. Iga viaali tuleb enne iga manustamiskorda loksutada ja kontrollida visuaalselt tahkete võõrosakeste suhtes ja/või ebanormaalse füüsilise välimuse suhtes. Kui esineb emb-kumb ülalnimetatut (sealhulgas korgist pärit kummiosakesed), visake vaktsiin ära.
7. Iga 0,5 ml vaktsiiniannus tõmmatakse süstimiseks 1 ml süstlase ja manustatakse intramuskulaarselt. Soovitav on kasutada süstalt, mille nõel ei ole suurem kui 23 G.
8. Pärast segamist kasutage vaktsiin ära 24 tunni jooksul. Segatud vaktsiini võib hoida kas külmkapis (temperatuuril 2...8 °C) või toatemperatuuril (25 °C...30 °C). Kui segatud vaktsiini hoitakse külmkapis, tuleb see enne iga annuse võtmist soojendada toatemperatuurini.

Vaktsiini ei tohi manustada veresoonesiseselt.

Kasutamata ravimpreparaadid või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele eeskirjadele.

LISA IV

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA ALUSED MÜÜGILOA TINGIMUSTE MUUTMISEKS

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) esitatud perioodilise ohutusuaruande (PSUR) hindamisaruannet Pumarix'i kohta, on PRACi teaduslikud järeldused järgmised:

Seoses tuvastatud palaviku riskiga lastel (<6-aastased), PRAC ei nõustu müügiloa hoidjaga, et ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab selle ohutusega seotult asjakohast teavet. Nagu tuvastatud risk tuleb ka asjakohane hoiatus lisada lõiku 4.4. Peale selle tuleb lõigus 4.8 kajastada kolme pediaatrilise uuringu D-Pan H5N1-009, -013 ja -032 reaktogeensuse andmed.

Seega PRAC leidis, arvestades kättesaadavaid andmeid laste palaviku kohta, et muutused ravimiinfos on põhjendatud.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee esitatud teaduslike järeldustega.

Alused müügiloa tingimuste muutmiseks

Pumarix'i kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamisel, et toimeainet inaktiveeritud lõhustatud gripiviiruse, A/Indonesia/05/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 sarnase tüve (NIBRG-14) (kultiveeritud munavalgul) puhastatud antigeeni sisaldava ravimi kasu/riski suhe on soodne, juhul kui ravimiteabesse viiakse sisse soovitatud muudatused.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitab muuta müügiloa tingimusi.