

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluarix Tetra süstesuspensioon süstlis
Gripivaktsiin (inaktiveeritud purustatud viirus)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse (inaktiveeritud, purustatud) järgmised tüved*:

A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – sarnane tüvi (A/Brisbane/02/2018, IVR-190)	15 mikrogrammi HA**
A/Kansas/14/2017 (H3N2) – sarnane tüvi (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327)	15 mikrogrammi HA**
B/Colorado/06/2017 – sarnane tüvi (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)	15 mikrogrammi HA**
B/Phuket/3073/2013 - sarnane tüvi (B/Phuket/3073/2013, metsikut tüüpi)	15 mikrogrammi HA**

0,5 ml annuse kohta.

* kasvatatud hea tervisega kanakarjast saadud viljastatud kanaembrüotel

** hemaglutiniin

Vaktsiin vastab Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitusele (põhjapoolkeral) ja Euroopa Liidu soovitusele hooajaks **2019/2020**.

Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravim sisaldab ligikaudu 3,75 mg naatriumkloriidi ja ligikaudu 1,3 mg dinaatriumfosfaatdodekahüdraati annuse kohta (vt lõik 4.4).

See ravim sisaldab ligikaudu 0,2 mg kaaliumdivesinikfosfaati ja ligikaudu 0,1 mg kaaliumkloriidi annuse kohta (vt lõik 4.4).

Fluarix Tetra võib sisaldada jälgedena munavalke (näiteks ovalbumiin, kanavalgud), formaldehüüdi, gentamüsiinsulfaati või naatriumdeoksükolaati, mida kasutatakse tootmisprotsessis (vt lõik 4.3).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstlis.
Suspensioon on värvitu ja kergelt opalestseeruv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripivastane aktiivne immuniseerimine vaktsiinis sisalduva A-gripiviiruse kahe alatüübi ja B-gripiviiruse kahe tüübi vastu täiskasvanutel ja lastel alates 6 kuu vanusest (vt lõik 5.1).

Fluarix Tetra kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest immuniseerimisjuhenditest.

Soovitav on iga-aastane revaktsineerimine antud vaktsiiniga, arvestades immuunsuse vähenemist vaktsineerimisele järgneva aasta jooksul ja ringlevad gripiviiruse tüved võivad aasta-aastalt muutuda.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud: 0,5 ml

Lapsed

Lapsed alates 6 kuu vanusest: 0,5 ml.

Alla 9 aasta vanustele lastele, keda ei ole varem gripi vastu vaktsineeritud, tuleb vähemalt 4 nädala pärast manustada teine annus.

Alla 6 kuu vanused lapsed: Fluarix Tetra ohutus ja efektiivsus alla 6 kuu vanustel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Immuniseerimine tuleb läbi viia intramuskulaarse süstena.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaadi manustamiseks ettevalmistamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või mis tahes jääkide suhtes, näiteks munajäägid (ovalbumiin, kanavalgud), formaldehüüd, gentamütsiinsulfaat ja naatriumdeoksükolaat.

Kõrge palavikuga kulgevate haiguste või ägedate infektsioonide korral tuleb vaktsineerimine edasi lükata.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hea kliinilise tava kohaselt peab enne vaktsineerimist tutvuma varasema haiguslooga (eriti eelnevate vaktsinatsioonide ja kõrvaltoimete võimaliku esinemise suhtes) ja tegema arstliku läbivaatuse.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peab vajalik meditsiiniline abi ja järelevalve olema alati kergesti kättesaadav, kui vaktsiini manustamise järgselt peaks tekkima anafülaktiline reaktsioon.

Endogeense või iatogeense immunosupressiooniga patsientidel võib antikehade vastus olla ebapiisav.

Fluarix Tetra ei ole efektiivne kõigi võimalike gripiviiruse tüvede vastu. Fluarix Tetra on ette nähtud kaitsma nende viiruse tüvede, millest vaktsiin on valmistatud, ja väga sarnaste tüvede eest.

Sarnaselt teiste vaktsiinidega ei pruugi kaitsev immuunvastus tekkida kõigil vaktsineeritudel.

Fluarix Tetra't ei tohi mitte mingil tingimusel manustada veresoonde.

Nagu ka teisi lihasesiseselt manustatavaid vaktsiine, tuleb Fluarix Tetra't ettevaatusega manustada trombotsütopeenias või hüübimishäiretega isikutele, sest lihasesisesel manustamisel võib tekkida veritsus.

Pärast või isegi enne vaktsineerimist võivad patsiendid (eriti noorukid) minestada psühhogeense vastusena süstimisele. Minestamisega võivad kaasneda mitmed neuroloogilised nähud, näiteks mööduvad nägemishäired, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemete liigutused taastumise ajal. Tähtis on tagada vajalikud meetmed, et vältida minestamisest tingitud vigastusi.

Mõju seroloogilistele testidele
Vt lõik 4.5.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, mis tähendab praktiliselt „naatriumivaba“.

See ravimpreparaat sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, mis tähendab praktiliselt „kaaliumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fluarix Tetra't võib 50-aastastel ja vanematel isikutel manustada koos pneumokokkidevastaste polüsahhariidvaktsiinidega (vt lõik 5.1).

Kui Fluarix Tetra't peab manustama samaaegselt mõne teise süstitava vaktsiiniga, tuleb vaktsiinide manustamiseks kasutada alati erinevaid süstekohti.

Süstekoha valu esinemissagedus, mida on kirjeldatud samaaegselt inaktiveeritud neljavaleentset gripivaktsiini (D-QIV) ja 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini (PPV23) saanud isikutel, on sarnane ainult PPV23 manustamisel täheldatuga ja suurem ainult D-QIV manustamisel täheldatust.

Gripivastase vaktsineerimise järgselt on täheldatud valepositiivseid tulemusi seroloogilistes testides, mis kasutavad HIV1, C-hepatiidi viiruse ja eriti HTLV1 vastaste antikehade tuvastamiseks ELISA meetodit. Western Blot meetod lükkab ümber valepositiivsed ELISA testi tulemused. Mööduvad valepositiivsed reaktsioonid võivad olla tingitud vaktsiini poolt esile kutsutud IgM vastusest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Inaktiveeritud gripivaktsiine võib kasutada kogu raseduse vältel. Suuremal hulgal ohutusandmeid on saadud raseduse teise ja kolmanda trimestri kohta, võrreldes esimese trimestriga, kuid inaktiveeritud gripivaktsiinide ülemaailmse kasutamise tulemusena saadud andmed ei näita vaktsiinist tingitud ebasoodsaid toimeid lootele ja emale.

Imetamine

Fluarix Tetra't võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fluarix Tetra ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilised uuringud

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõigis vanuserühmades oli pärast vaksineerimist kõige sagedamini kirjeldatud paikne kõrvaltoime süstekoha valu (15,6%...40,9%).

18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel pärast vaksineerimist kõige sagedamini kirjeldatud üldised kõrvaltoimed olid väsimus (11,1%), peavalu (9,2%) ja lihasvalu (11,8%).

6...17-aastastel isikutel pärast vaksineerimist kõige sagedamini kirjeldatud üldised kõrvaltoimed olid väsimus (12,6%), lihasvalu (10,9%) ja peavalu (8,0%).

3...5-aastastel lastel pärast vaksineerimist kõige sagedamini kirjeldatud üldised kõrvaltoimed olid unisus (9,8%) ja ärrituvus (11,3%).

6 kuu kuni 3 aasta vanustel lastel pärast vaksineerimist kõige sagedamini kirjeldatud üldised kõrvaltoimed olid ärrituvus/rahutus (14,9%) ja isutus (12,9%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Erinevates vanuserühmades Fluarix Tetra kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed on loetletud vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele:

Väga sage	($\geq 1/10$)
Sage	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv	($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv	($< 1/10\ 000$)

Täiskasvanud

Fluarix Tetra kliinilises uuringus täiskasvanutel hinnati kõrvaltoimete esinemissagedust 18-aastastel ja vanematel isikutel, kes said Fluarix Tetra (N = 3036) või Fluarix'i (kolmevalentne gripivaktsiin) (N = 1010) ühe annuse.

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ¹
Seedetrakti häired	Sage	Seedetrakti sümptomid (sh iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja/või kõhuvalu)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Higistamine ²
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihasvalu
	Sage	Liigesvalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekoha valu, väsimus
	Sage	Süstekoha punetus, süstekoha turse, külmavärinad, palavik, süstekoha induratsioon ²
	Aeg-ajalt	Süstekoha hematoom ¹ , süstekoha sügelus ¹

¹Kirjeldatud spontaanse kõrvaltoimena

²Kirjeldatud eelnevates Fluarix'i uuringutes

Lapsed vanuses 6 kuud kuni < 18 aastat

Kahes kliinilises uuringus hinnati Fluarix Tetra reaktogeensust ja ohutust lastel, kes said vähemalt ühe Fluarix Tetra või võrdlusvaktsiini annuse.

Ühte uuringusse kaasati lapsed vanuses 3...< 18 aastat, kes said Fluarix Tetra't (N = 915) või Fluarix'i (N = 912). Teise uuringusse kaasati lapsed vanuses 6...< 36 kuud, kes said Fluarix Tetra't (N = 6006) või võrdlusvaktsiini mittegripivaktsiini (N = 6012) (vt lõik 5.1).

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		6...< 36 (kuud)	3...< 6 (aastat)	6...< 18 (aastat)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus	Väga sage	Sage	N/A
Psühhiaatrilised häired	Ärrituvus/rahutus	Väga sage	Väga sage	N/A
Närvisüsteemi häired	Unisus	Väga sage	Sage	N/A
	Peavalu	N/A	N/A	Sage
Seedetrakti häired	Seedetrakti sümptomid (sh iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine ja/või kõhuvalu)	N/A	N/A	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ¹	N/R	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasvalu	N/A	N/A	Väga sage
	Liigesvalu	N/A	N/A	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Sage	Sage	Sage
	Väsimus	N/A	N/A	Väga sage
	Süstekoha valu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
	Süstekoha punetus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
	Süstekoha turse	Sage	Väga sage	Väga sage
	Külmavärinad	N/A	N/A	Sage
	Süstekoha sügelus ¹	N/R	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Süstekoha induratsioon ²	N/A	Sage	Sage	

N/A=Ei ole kohaldatav selles vanuserühmas

N/R=Ei ole teatatud

¹Kirjeldatud spontaanse kõrvaltoimena

²Kirjeldatud eelnevates Fluarix'i uuringutes

Turuletulekujärgsed andmed

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud Fluarix'i ja/või Fluarix Tetra turuletulekujärgse kasutamise käigus¹.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Mööduv lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Allergilised reaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid)
Närvisüsteemi häired	Harv	Neuriit, äge dissemineerunud entsefalomüeliit, Guillain-Barré sündroom ²
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Urtikaaria, sügelus, erütem, angioödeem

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Harv	Gripilaadne haigus, üldine halb enesetunne
---	------	--

¹Fluarix'is sisalduvad kolm gripiviiruse tüve kuuluvad ka Fluarix Tetra koostisse.

²Fluarix'i ja Fluarix Tetra'ga vaksineerimise järgselt on saadud spontaanseid teateid Guillain-Barré sündroomi tekke kohta, kuid põhjuslikku seost vaksineerimise ja Guillain-Barré sündroomi vahel ei ole kindlaks tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel ei ole tõenäoliselt ebasoodsat toimet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02.

Toimemehhanism

Fluarix Tetra tekitab aktiivse immunisatsiooni vaktsiinis sisalduva nelja gripiviiruse tüve vastu (kaks A-gripiviiruse alatüüpi ja kaks B-gripiviiruse tüüpi).

Fluarix Tetra kutsub esile humoraalsete antikehade tekke hemaglutiniinide vastu. Need antikehad neutraliseerivad gripiviirused.

Hemaglutinatsiooni inhibeerivate (HI) antikehade tiitri spetsiifiline tase pärast vaksineerimist inaktiveeritud gripiviirusvaktsiinidega ei ole korrelatsioonis grippi haigestumise vastase kaitsega, kuid HI antikehade tiitreid on kasutatud vaktsiini toime näitajana. Mõnedes grippi nakatunud inimestega läbi viidud uuringutes on HI antikehade tiitrit $\geq 1:40$ seostatud gripivastase kaitsega kuni 50%-l uuritutest.

Farmakodünaamilised toimed

Efektiivsus lastel vanuses 6...35 kuud

Fluarix Tetra efektiivsust hinnati randomiseeritud, vaatleja jaoks pimendatud, mittegripivaktsiiniga kontrollitud kliinilises uuringus D-QIV-004, mis viidi läbi gripihooajal aastatel 2011...2014. Terved uuritavad vanuses 6...35 kuud randomiseeriti (1:1) saama Fluarix Tetra't (N = 6006) või võrdlusvaktsiinina mittegripivaktsiini (N = 6012). Neile manustati 1 annus (kui uuritavat oli varem gripi vastu vaksineeritud) või 2 annust, ligikaudu 28-päevase vahega.

Fluarix Tetra efektiivsust hinnati pöördtranskriptsiooni polümeraasi ahelreaktsiooni (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) meetodil kinnitatud ükskõik millise hooajalise gripiviiruse tüve poolt põhjustatud A- ja/või B-gripi (mööduka kuni raske ja mis tahes raskusega) haigestumise vältimisel. Alustades 2 nädalat pärast vaksineerimist kuni gripihooaja lõpuni (ligikaudu 6 kuud hiljem) koguti gripilaadse haigestumise järgselt ninakülvid, mida testiti A- ja/või B-gripi suhtes RT-PCR abil. Kõiki RT-PCR-positiivseid proove testiti täiendavalt rakukultuuris elujõulisuse suhtes ning et kindlaks määrata, kas viiruse tüved langesid kokku vaktsiinis sisalduvatega.

Fluarix Tetra saavutas tabelis 1 toodud vaktsiini efektiivsuse esmaste ja teiseste eesmärkide eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumid.

Tabel 1: Fluarix Tetra: haigestumus ja vaktsiini efektiivsus 6...35 kuu vanustel lastel (efektiivsuse – episoodini kulunud aja ATP (*according to protocol*, protokollijärgne) kohort)

	Fluarix Tetra			Aktiivne võrdlusvaktsiin ¹			Vaktsiini efektiivsus	
	N ²	n ³	Haigestumus (n/N) (%)	N ²	n ³	Haigestumus (n/N) (%)	%	CI
Mis tahes raskusega gripp⁶								
RT-PCR meetodil kinnitatud	5707	344	6,03	5697	662	11,62	49,8	41,8; 56,8 ⁴
Külviga kinnitatud	5707	303	5,31	5697	602	10,57	51,2	44,1; 57,6 ⁵
Külviga kinnitatud vaktsiiniga ühtivad tüved	5707	88	1,54	5697	216	3,79	60,1	49,1; 69,0 ⁵
Mõõdukas kuni raske gripp⁷								
RT-PCR meetodil kinnitatud	5707	90	1,58	5697	242	4,25	63,2	51,8; 72,3 ⁴
Külviga kinnitatud	5707	79	1,38	5697	216	3,79	63,8	53,4; 72,2 ⁵
Külviga kinnitatud vaktsiiniga ühtivad tüved	5707	20	0,35	5697	88	1,54	77,6	64,3; 86,6 ⁵
Alumiste hingamisteede infektsioon, RT-PCR meetodil kinnitatud	5707	28	0,49	5697	61	1,07	54,0	28,9; 71,0 ⁵
Äge keskkõrvapõletik, RT-PCR meetodil kinnitatud	5707	12	0,21	5697	28	0,49	56,6	16,7; 78,8 ⁵

CI: usaldusvahemik

¹Lapsed said võrdlusvaktsiinina vanusele vastavat mittegripi vaktsiini

²Uuritavate arv, kes kuulusid efektiivsuse – episoodini kulunud aja ATP kohorti. Sellesse kohorti kuulusid uuritavad, kes vastasid kõigile uuringusse sobivuse kriteeriumidele, keda jälgiti efektiivsuse suhtes ja kes järgisid uuringuplaani kuni episoodini.

³Uuritavate arv, kes teatasid vähemalt ühest juhust teatamisperioodi jooksul

⁴2-poolne 97,5% usaldusvahemik

⁵2-poolne 95% usaldusvahemik

⁶ Mis tahes raskusega grippi määratleti kui gripilaadse haiguse episoodi (st palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ koos ükskõik milliste järgmiste sümptomitega: köha, nohu, ninakinnisus või hingamisraskus) või gripiviirusnakkuse tagajärjel tekkinud tüsistust (äge keskkõrvapõletik või alumiste hingamisteede infektsioon).

⁷ Mõõdukas kuni raske gripp hõlmas grippi haigestunute alamrühma, kellel esines midagi järgnevalt loetletust: palavik $> 39^{\circ}\text{C}$, arsti diagnoositud äge keskkõrvapõletik, arsti diagnoositud alumiste hingamisteede infektsioon, arsti diagnoositud tõsised ekstrapulmonaalsed tüsistused, hospitaliseerimine intensiivraviosakonda või lisahapniku vajadus kestusega enam kui 8 tundi.

Uurivad analüüsid viidi läbi kogu vaktsineeritud kohordi kohta, mis hõlmas 12 018 uuritavat ($n = 6006$ Fluarix Tetra, $N = 6012$ võrdlusvaktsiin). Fluarix Tetra oli efektiivne mõõduka kuni raske gripi vältimisel, mida põhjustas ükskõik milline 4-st tüvest (tabel 2), isegi kui esines märkimisväärne antigeenne mitteühtivus 2 vaktsiinitüvega (A/H3N2 ja B/Victoria).

Tabel 2: Fluarix Tetra: haigestumus ja vaktsiini efektiivsus RT-PCR meetodil kinnitatud A-gripiviiruse alatüübi või B-gripiviiruse tüve poolt põhjustatud mõõduka kuni raske haiguse korral 6...35 kuu vanustel lastel (kogu vaktsineeritud kohort)

Tüvi	Fluarix Tetra			Aktiivne võrdlusvaktsiin ¹			Vaktsiini efektiivsus	
	N ²	n ³	Haigestumus (n/N) (%)	N ²	n ³	Haigestumus (n/N) (%)	%	95% CI
A								
H1N1 ⁴	6006	13	0,22	6012	46	0,77	72,1	49,9; 85,5
H3N2 ⁵	6006	53	0,88	6012	112	1,86	52,7	34,8; 66,1
B								
Victoria ⁶	6006	3	0,05	6012	15	0,25	80,1	39,7; 95,4
Yamagata ⁷	6006	22	0,37	6012	73	1,21	70,1	52,7; 81,9

¹Lapsed said võrdlusvaktsiinina vanusele vastavat mittegripivaktsiini

²Uuritavate arv kogu vaktsineeritud kohordis

³Uuritavate arv, kes teatasid vähemalt ühest juhust teatamisperioodi jooksul

⁴⁻⁷Vaktsiini antigeense koostisega ühtivate tüvede osakaal oli 84,8%, 2,6%, 14,3% ja 66,6% vastavalt A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria ja B/Yamagata puhul.

Lisaks vähendas Fluarix Tetra RT-PCR meetodil kinnitatud mis tahes raskusega juhtude puhul perearsti visiitide riski 47% (suhteline risk (RR): 0,53 [95% CI: 0,46; 0,61], st 310 *versus* 583 visiiti) ja erakorralise meditsiini osakonna külastuste riski 79% (RR: 0,21 [95% CI: 0,09; 0,47], st 7 *versus* 33 visiiti). Antibiootikumide kasutus vähenes 50% (RR: 0,50 [95% CI: 0,42; 0,60], st 172 *versus* 341 uuritavat).

Efektiivsus täiskasvanutel vanuses 18...64 aastat

Kliinilises uuringus, kus osales üle 7600 isiku Tšehhi Vabariigis ja Soomes, hinnati Fluarix'i efektiivsust külviiga kinnitatud A- ja/või B-gripi juhtude ennetamisel vaktsiini antigeense koostisega ühtivate tüvede puhul.

Uuritavaid jälgiti gripilaadse haiguse suhtes, mida kinniti külviiga (tulemused vt tabel 3). Gripilaadset haigust määratleti kui vähemalt ühte üldist sümptomit (palavik $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ja/või lihasvalu) ja vähemalt ühte respiratoorset sümptomit (köha ja/või kurguvalu).

Tabel 3: Haigestumus ja vaktsiini efektiivsus A- või B-gripi haigestumise vältimisel täiskasvanutel vanuses 18...64 aastat (kogu vaktsineeritud kohort)

	Haigestumus (n/N) ¹		Vaktsiini efektiivsus (95% CI ²)			
	N	n	%	%	LL ³	UL
Vaktsiini antigeense koostisega ühtiv, külviiga kinnitatud gripp⁴						
Fluarix	5103	49	1,0	66,9	51,9	77,4
Platseebo	2549	74	2,9	-	-	-
Kõik külviiga kinnitatud gripi juhud (antigeense koostisega ühtivad, mitteühtivad ja tüpiseerimata)⁵						
Fluarix	5103	63	1,2	61,6	46,0	72,8
Platseebo	2549	82	3,2	-	-	-

¹n/N: juhtude arv/uuritavate koguarv

²CI: usaldusvahemik

³LL: alampiiir

⁴Fluarix'i ega platseebo puhul ei esinenud ühtegi vaktsiini koostisega ühtivat külviiga kinnitatud A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) või B/Malaysia/2506/2004 gripiviiruse tüve poolt põhjustatud haigusjuhtu

⁵22 lisajuhust 18 olid mitteühtivad ja 4 tüpiseerimata; 15 juhtu 22-st olid A (H3N2) (11 juhtu Fluarix'i ja 4 juhtu platseebo puhul).

Selles uuringus hinnati ka immunogeensust.

Tabel 4: Vaktsineerimisjärgsed GMT väärtused ja serokonversiooni määrad

Täiskasvanud vanuses 18...64 aastat	Fluarix ¹ N=291
	GMT (95% CI)
A/H1N1	541,0 (451,0;649,0)
A/H3N2	133,2 (114,6;154,7)
B (Victoria)	242,8 (210,7;279,7)
	Serokonversiooni määr (95% CI)
A/H1N1	76,3% (71,0;81,1)
A/H3N2	73,9% (68,4;78,8)
B (Victoria)	85,2% (80,6;89,1)

¹sisaldab A/H1N1, A/H3N2 ja B-gripiviiruse Victoria tüve

Vaktsineerimisjärgne seroprotektsiooni määr oli 97,6% A/H1N1, 86,9% A/H3N2 ja 96,2% B (Victoria) vastu.

Immunogeensus lastel ja täiskasvanutel

Fluarix Tetra immunogeensust hinnati HI geomeetrilise keskmise antikehade tiitri (GMT) põhjal 28. päeval pärast viimast annust (lastel) või 21. päeval (täiskasvanutel) ning HI serokonversiooni määra põhjal (tiitri pöördväärtuse 4-kordne tõus või muutus mittemääratavast [< 10] tiitri pöördväärtuseni ≥ 40).

Uuringus D-QIV-004 (lapsed vanuses 6...35 kuud) viidi hindamine läbi 1332 lapsega alamkohordis (753 Fluarix Tetra rühmas ja 579 kontrollrühmas). Tulemused on esitatud tabelis 5.

Uuringus D-QIV-004 kasutatud 2-annuselise esmasvaktsineerimise skeemi toime hindamiseks uuriti immuunvastust pärast revaktsineerimist aasta hiljem Fluarix Tetra 1 annusega uuringus D-QIV-009. Antud uuring näitas, et 7 päeva pärast vaktsineerimist esines 6...35 kuu vanustel lastel immuunmälu kõigi nelja vaktsiinitüve vastu.

Fluarix Tetra immunogeenset samaväärsust hinnati võrreldes Fluarix'iga lastel uuringus D-QIV-003 (ligikaudu 900 last vanuses 3...< 18 aastat mõlemas ravirühmas, kes said kummagi vaktsiini üks või kaks annust) ja täiskasvanutel uuringus D-QIV-008 (ligikaudu 1800 isikut vanuses 18 aastat ja vanemad said Fluarix Tetra 1 annuse ja ligikaudu 600 isikut Fluarix'i 1 annuse). Mõlemas uuringus kutsus Fluarix Tetra esile immuunvastuse kolme ühise tüve vastu, mis oli samaväärne Fluarix'iga, ja parema immuunvastuse Fluarix Tetra's sisalduva täiendava B-tüve vastu. Tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5: Fluarix Tetra: vaksineerimisjärgsed GMT väärtused ja serokonversiooni määrad lastel (6...35 elukuud; 3...< 18 aastat) ja täiskasvanutel alates 18 aasta vanusest (protokollijärgne kohort)

<i>Lapsed vanused 6...35 elukuud (D-QIV-004)</i>				
	Fluarix Tetra		Kontroll ¹	
	N=750...753	N'=742...746	N=578...579	N'=566...568
	GMT ² (95% CI)	Serokonversiooni määr ² (95% CI)	GMT ² (95% CI)	Serokonversiooni määr ² (95% CI)
A/H1N1	165,3 (148,6;183,8)	80,2% (77,2;83,0)	12,6 (11,1;14,3)	3,5% (2,2;5,4)
A/H3N2	132,1 (119,1;146,5)	68,8% (65,3;72,1)	14,7 (12,9;16,7)	4,2% (2,7;6,2)
B (Victoria)	92,6 (82,3;104,1)	69,3% (65,8;72,6)	9,2 (8,4;10,1)	0,9% (0,3;2,0)
B (Yamagata)	121,4 (110,1;133,8)	81,2% (78,2;84,0)	7,6 (7,0;8,3)	2,3% (1,2;3,9)
<i>Lapsed vanuses 3...< 18 aastat (D-QIV-003)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=791	N'=790	N=818	N'=818
	GMT (95% CI)	Serokonversiooni määr (95% CI)	GMT (95% CI)	Serokonversiooni määr (95% CI)
A/H1N1	386,2 (357,3;417,4)	91,4% (89,2;93,3)	433,2 (401,0;468,0)	89,9% (87,6;91,8)
A/H3N2	228,8 (215,0;243,4)	72,3% (69,0;75,4)	227,3 (213,3;242,3)	70,7% (67,4;73,8)
B (Victoria)	244,2 (227,5;262,1)	70,0% (66,7;73,2)	245,6 (229,2;263,2)	68,5% (65,2;71,6)
B (Yamagata)	569,6 (533,6;608,1)	72,5% (69,3;75,6)	224,7 (207,9;242,9)	37,0% (33,7;40,5)
<i>Täiskasvanud 18-aastased või vanemad (D-QIV-008)</i>				
	Fluarix Tetra		Fluarix ³	
	N=1809	N'=1801	N=608	N'=605
	GMT (95% CI)	Serokonversiooni määr (95% CI)	GMT (95% CI)	Serokonversiooni määr (95% CI)
A/H1N1	201,1 (188,1;215,1)	77,5% (75,5;79,4)	218,4 (194,2;245,6)	77,2% (73,6;80,5)
A/H3N2	314,7 (296,8;333,6)	71,5% (69,3;73,5)	298,2 (268,4;331,3)	65,8% (61,9;69,6)
B (Victoria)	404,6 (386,6;423,4)	58,1% (55,8;60,4)	393,8 (362,7;427,6)	55,4% (51,3;59,4)
B (Yamagata)	601,8 (573,3;631,6)	61,7% (59,5;64,0)	386,6 (351,5;425,3)	45,6% (41,6;49,7)

N = Uuritavate arv, kelle kohta on olemas vaksineerimisjärgsed tulemused (GMT kohta)

N' = Uuritavate arv, kelle kohta on olemas nii vaksineerimiseelsed kui -järgsed tulemused (serokonversiooni määra kohta)

¹mittegripivaktsiin (kontroll)

²tulemused immunogeensuse alamkohordist

³ Fluarix ei sisaldanud B (Yamagata) tüve

Samaaegne manustamine koos pneumokokkidevastaste polüsahhariidvaktsiinidega

Kliinilises uuringus D-QIV-010, kus osales 356 täiskasvanut vanuses ≥ 50 aastat, kes olid ohustatud gripi tüsistuste ja pneumokokkinfektsiooni tekkest, said uuritavad Fluarix Tetra't ja 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini (PPV23) kas samaaegselt või eraldi. Eelnevalt kindlaksmääratud esimeses analüüsis hinnatud kõigi nelja Fluarix Tetra vaktsiinitüve ja kuue PPV23-s sisalduva pneumokoki serotüübi (1, 3, 4, 7F, 14 ja 19A) suhtes tekkinud immuunvastus oli kahes ravirühmas samaväärne. Kuue täiendava pneumokokkidevastase vaktsiini serotüübi (5, 6B, 9V, 18C, 19F ja 23F) kirjeldava analüüsi põhjal oli immuunvastus rühmade vahel võrreldav, kus 91,7...100% ja 90,7...100% uuritavatest saavutasid seroprotektiivse antikehade taseme nende serotüüpide vastu vastavalt eraldi ja samaaegse manustamise rühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse, lokaalse taluvuse, korduvtoksilisuse ja reproduktsiooni-/arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat
Kaaliumdivesinikfosfaat
Kaaliumkloriid
Magneesiumkloriidheksahüdraat
Alfatokoferüülvesiniksuktsinaat
Polüsorbaat 80
Oktoksinool 10
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml suspensiooni kolbkorgiga (hallist butüülkummist) ja otsakattega (bromobutüül ja sünteetiline polüisopreen I tüüpi kummist) süstlis (I tüüpi klaas) koos nõelaga/nõeltega või ilma, järgmiste pakendi suurustena:

- 1 nõelaga: pakendis 1 või 10 süstlit
- 2 nõelaga: pakendis 1 süstel
- ilma nõelata: pakendis 1 või 10 süstlit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vaktsiin peab enne kasutamist saavutama toatemperatuuri.

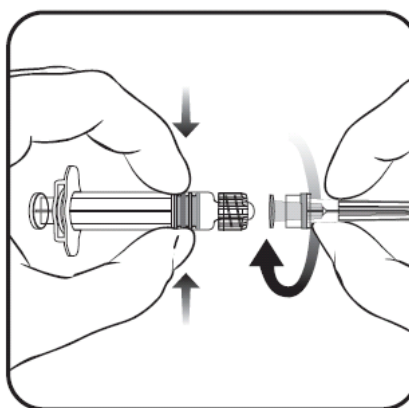
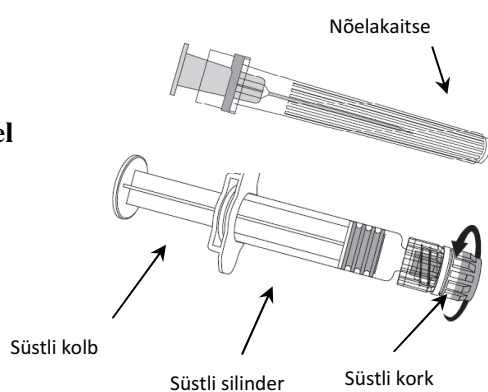
Enne kasutamist loksutada. Vaktsiini tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida.

Süstlis oleva vaktsiini manustamisjuhend

Nõela kinnitamiseks süstli külge vt alltoodud joonist.

Nõel

Süstel



1. Hoides ühe käega kinni süstli silindrist (ärge hoidke kinni kolvist), keerake vastupäeva lahti süstli kork.
2. Nõela kinnitamiseks keerake nõel päripäeva süstli külge, kuni see lukustub (vt pilti).
3. Eemaldage nõelakaitse, mis võib vahel olla veidi jäik.
4. Manustage vaktsiin.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Lõõtsa 8a
11415 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

966018

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.06.2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2019