

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Priorix-Tetra, süstelahuse pulber ja lahusti süstlis.
Leetrite, mumps, punetiste ja tuulerõugete vaktsiin (elus).

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini üks annus (0,5 ml) sisaldab:

Leetrite viirus ¹ , Schwarz'i tüvi (elus, nõrgestatud)	mitte vähem kui 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
Mumps viirus ¹ , RIT 4385 tüvi, arendatud Jeryli-Lynn'i tüvest (elus, nõrgestatud)	mitte vähem kui 10 ^{4,4} CCID ₅₀ ³
Punetiste viirus ² , Wistar RA 27/3 tüvi (elus, nõrgestatud)	mitte vähem kui 10 ^{3,0} CCID ₅₀ ³
Tuulerõugete viirus ² , OKA tüvi (elus, nõrgestatud)	mitte vähem kui 10 ^{3,3} PFU ⁴

¹ toodetud kana embrüo koekultuuril

² toodetud inimese diploidsetel rakkudel (MRC-5)

³ rakukultuuri infitseeriv doos 50%

⁴ lüüsilaike moodustav ühik

See vaktsiin sisaldab jääkidena neomütsiini. Vt lõik 4.3.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Vaktsiin sisaldab ühe annuse kohta 14 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist on pulber valget või kergelt roosakat värvi ning lahusti läbipaistev ja värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Leetrite, mumps, punetiste ja tuulerõugete vastane aktiivne immuniseerimine alates 11 kuu vanusest.

Imikutele vanuses 9...10 kuud võib kaaluda kasutamist erandjuhtudel. Vt lõik 4.2.

Priorix-Tetra kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest immuniseerimisjuhistest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Isikud alates 11 kuu vanusest

Isikud alates 11 kuu vanusest peavad saama kaks Priorix-Tetra annust (kumbki 0,5 ml).

Vaktsineeritavate vanus peab olema kooskõlas kohalike kehtivate soovitusetega*, mis varieeruvad vastavalt haiguste epidemioloogiale.

Kahe annuse manustamise vaheline intervall peab eelistatavalt* olema 6 nädalat kuni 3 kuud. Juhul kui esimene annus manustatakse 11-kuuselt, tuleb teine annus manustada 3 kuu jooksul. Teist annust ei tohi mingil tingimusel manustada varem kui 4 nädalat pärast esimest annust. Vt lõik 5.1.

Alternatiivselt, kooskõlas kohalike kehtivate soovitusetega*:

- Priorix-Tetra ühekordse annuse võib manustada isikutele, kes on eelnevalt saanud teist leetrite, mumps, punetiste (MMR) ja/või tuulerõugete vaktsiini.
- Priorix-Tetra ühekordse annuse manustamise järgselt võib manustada ühe annuse teist leetrite, mumps ja punetiste (MMR) ja/või tuulerõugete vaktsiini.

**Kohalikud kehtivad soovitusetega võivad varieeruda annuste manustamise vaheliste intervallide ning kahe või ühe annuse leetrite, mumps, punetiste või tuulerõugete komponente sisaldavate vaktsiinide manustamise vajaduse suhtes.*

Lapsed vanuses 9 kuni 10 kuud

Kui epidemioloogilise situatsiooni tõttu on vajalik vaktsineerida alla 11 kuu vanuseid imikuid, võib esimese Priorix-Tetra annuse manustada alates 9. elukuust. Teine Priorix-Tetra annus tuleb manustada 3 kuud pärast esimest annust (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Nahaaluseks või lihasesiseseks süstimiseks, õlavarre lateraalsesse ülemisse kolmandikku või reie anterolateraalsetesse piirkonda.

Trombotsütopeenia või mis tahes muu veritsushäirega isikule tuleb vaktsiini manustada eelistatult naha alla (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Nagu ka teiste vaktsiinide puhul, tuleb vaktsineerimine Priorix-Tetra'ga edasi lükata inimestel, kellel esineb äge palavikuga kulgev haigus. Siiski ei ole kerge infektsiooni, nt külmetuse tõttu vaja vaktsineerimist edasi lükata.

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või neomütsiini suhtes. Varem esinenud kontaktdermatiit neomütsiini suhtes ei ole vastunäidustuseks. Informatsioon munavalguallergia kohta vt lõik 4.4.

Ülitundlikkusreaktsioon pärast eelmise leetrite, mumps, punetiste ja/või tuulerõugete vaktsiini manustamist.

Raske humoraalne või rakutasandil (esmane või omandatud) immuunpuudulikkus, nt raske kombineeritud immuunpuudulikkus, agammaglobulineemia ja AIDS või sümptomaatiline HIV nakkus või vanusest sõltuv CD4+ T-lümfotsüütide protsendimäär lastel vanuses alla 12 kuu: CD4+ < 25%; lastel vanuses 12 kuni 35 kuud: CD4+ < 20%; lastel vanuses 36 kuni 59 kuud: CD4+ < 15% (vt lõik 4.4).

Rasedus. Rasestumisest tuleb hoiduda 1 kuu jooksul pärast vaktsineerimist (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peab vastav meditsiiniline abi olema koheselt kättesaadav, juhuks kui pärast vaktsiini manustamist tekib anafülaktiline šokk.

Enne vaktsiini manustamist peab alkoholil ning teistel desinfitseerivatel vahenditel laskma nahalt ära auruda, kuna nad võivad inaktiveerida vaktsiinis sisalduvaid nõrgestatud viiruseid.

Vaktsiini leetrite ja mumpsu komponendid on paljundatud kanaembrüo rakukultuuris ja võivad seetõttu sisaldada munavalgu jääke. Inimestel, kellel on anamneesis anafülaktiline, anafülaktoidne või muu vahetu reaktsioon (nt generaliseerunud urtikaaria, suu ja kõri turse, hingamisraskused, hüpotensioon või šokk) muna söömise järel, on suurem risk vaktsineerimisjärgsete kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks, kuigi on tõestatud, et seda tüüpi reaktsioone esineb väga harva. Inimesi, kellel on pärast muna söömist esinenud anafülaksia, tuleb vaktsineerida äärmise ettevaatusega ning tingimustes, kus on käepärast sobivad vahendid anafülaksia raviks, juhul kui selline reaktsioon peaks tekkima.

Salitsülaate tuleb vältida 6 nädala jooksul pärast iga vaktsineerimiskorda Priorix-Tetra'ga, sest salitsülaatide kasutamisel loodusliku tuulerõugeinfektsiooni ajal on kirjeldatud Reye sündroomi teket.

Vaktsineerimise korral, mis leiab aset kuni 72 tundi pärast kokkupuudet looduslikult esineva haigusega, võib leetrite või tuulerõugete vastu saavutatav kaitse olla piiratud.

Febriilsed krambid

5...12 päeva jooksul pärast Priorix-tetra esimese annuse manustamist on täheldatud palaviku ja febrilsete krampide suuremat esinemisriski võrreldes MMR-i ja tuulerõugete vaktsiini samaaegse manustamisega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Krampidega või krampide perekonnaanamneesiga (sh febrilised krambid) isikuid tuleb vaktsineerida ettevaatusega. Nendel isikutel tuleb teise võimalusena kaaluda esimeseks annuseks MMR-i ja tuulerõugete vaktsiini eraldi manustamist (vt lõik 4.2). Igal juhul tuleb vaktsineeritavaid riskiperioodi jooksul palaviku tekke suhtes jälgida.

Palaviku esinemise määr on kõrge tavaliselt pärast esimest leetrid-sisaldava vaktsiinidoosi manustamist. Viiteid palaviku esinemise suurenemisele riski kohta pärast teist annust ei ole.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Valikulise immuunpuudulikkusega patsiente võib vaktsineerida juhul, kui saadav kasu ületab riskid (nt asümptomaatilise HIV korral, IgG alamklassi puudulikkused, kaasasündinud neutropeenia, krooniline granulomatoosne haigus ning kaasnevad puudulikkushaigused).

Immuunpuudulikkusega patsiendid, kellel puuduvad selle vaktsineerimise suhtes vastunäidustused (vt lõik 4.3), ei pruugi reageerida sama hästi kui immuunsusega isikud, mistõttu mõned neist patsientidest võivad kontakti korral vaatamata vaktsineerimisele siiski leetritesse, mumpsu, punetistesse või tuulerõugetesse nakatuda. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida leetrite, parotiidi, punetiste ja tuulerõugete sümptomite suhtes.

Ülekanne

Leetrite, mumpsu ja punetiste viiruse ülekannet vaktsineeritult vastuvõtlikele kontaktsetele ei ole dokumenteeritud, kuigi on teada, et punetiste viirus eritub vaktsineerimisele järgneva 7...28-päevase perioodi vältel neelusekreediga, eritumismaksimumiga ligikaudu 11. päeval. Väga harva on aset leidnud Oka tuulerõugete vaktsiiniviiruse tüve ülekanne lööbega vaktsineeritult seronegatiivsetele kontaktsetele. Ei saa välistada Oka tuulerõugete vaktsiiniviiruse tüve ülekannet seronegatiivsetele kontaktsetele vaktsineeritult, kellel löövet ei teki.

Vaktsineeritud isikud, isegi need, kellel ei teki tuulerõugete sarnast löövet, peaksid püüdma võimalusel vältida lähedast kokkupuudet tuulerõugete suhtes tundlike riskirühma isikutega kuni 6

nädalat pärast vaktsineerimist. Olukorras, kus kokkupuude tuulerõugete suhtes tundlike riskirühma isikutega on vältimatu, tuleb tuulerõugete vaktsiiniviiruse ülekande võimalikku riski kaaluda metsiktüüpi tuulerõugete viirusega nakatumise ja selle ülekandumise riski suhtes.

Tuulerõugete suhtes tundlikud riskirühma isikud on:

- immuunpuudulikkusega isikud (vt lõigud 4.3 ja 4.4);
- rasedad naised, kellel puudub dokumenteeritud tuulerõugete anamnees või laboratoorsed andmed varasema nakkuse kohta;
- vastsündinud, kelle emadel puudub dokumenteeritud tuulerõugete anamnees või laboratoorsed andmed varasema nakkuse kohta.

Priorix-Tetra't ei tohi mingil juhul manustada veeni või nahasiseselt.

Trombotsütopeenia

Isikutel, kellel tekkis trombotsütopeenia pärast leetrite, mumpsu ja punetiste elusvaktsiini esimese annuse manustamist, on teatatud süveneva trombotsütopeenia või trombotsütopeenia uue episoodi tekkest korduvate annuste manustamise järgselt. Nimetatud juhtudel tuleb enne Priorix-Tetra'ga vaktsineerimist hoolikalt hinnata võimalikku riski-kasu suhet. Nende patsientide vaktsineerimisel on vajalik ettevaatus ja eelistatult tuleks manustada vaktsiini naha alla.

Pärast, või isegi enne, ükskõik missugust vaktsineerimist, võib tekkida psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele süngoop (minestamine), eriti noorukitel. Sellega võivad kaasnedä mitmed neuroloogilised nähud, näiteks mööduvad nägemishäired, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemeliigutused taastumise ajal. Et vältida minestamisest tingitud vigastusi, on oluline protseduur läbi viia vastavas kohas.

Nagu teistegi vaktsiinide puhul, ei pruugi kõigil vaktsineeritudel tekkida kaitsvat immuunvastust. Nagu ka teiste tuulerõugete vaktsiinide puhul, on eelnevalt Priorix-Tetra't saanud isikutel esinenud tuulerõugetesse haigestumise juhtusid. Need haigusjuhud on tavaliselt olnud kerged, väiksema arvu lööbeelementide ja väiksema palavikuga kui vaktsineerimata isikutel.

Pärast vaktsineerimist Oka tuulerõugete vaktsiini tüvega on peamiselt immuunpuudulikkusega isikutel kirjeldatud väga üksikuid siseorganite haaratusega dissemineerunud tuulerõugete juhtusid. Häired seroloogiliste analüüside tegemisel (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et Priorix-Tetra't võib manustada samaaegselt koos järgmiste monovalentsete või kombineeritud vaktsiinidega [kaasa arvatud kuuevalentsed vaktsiinid (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difteeria-teetanuse-atsellulaarse läkakõha vaktsiin (DTPa), *Haemophilus influenzae b* vaktsiin (Hib), inaktiveeritud poliomüeliidi vaktsiin (IPV), B-hepatiidi vaktsiin (HBV), meningokoki B-serogrüpi vaktsiin (MenB), meningokoki C-serogrüpi konjugaatvaktsiin (MenC), meningokoki serogrüppide A, C, W-135 ja Y konjugaatvaktsiin (MenACWY) ja 10-valentne pneumokoki konjugaatvaktsiin.

Bexsero ja Priorix-Tetra samaaegsel manustamisel täheldatud palaviku, süstekoha helluse, söömisharjumuste muutuse ja ärrituvuse suurema tekkeriski tõttu võib võimalusel kaaluda eraldi vaktsineerimisi.

Praegu puuduvad piisavad andmed Priorix-Tetra samaaegse manustamise kohta teiste vaktsiinidega.

Kui Priorix-Tetra't manustatakse samaaegselt koos mõne teise süstitava vaktsiiniga, tuleb vaktsiinide manustamisel kasutada alati erinevaid süstekohti.

Seroloogilised analüüsid

Juhul kui on vajalik teha tuberkuliintest, tuleb see teha enne vaktsineerimist või vaktsineerimisega samaaegselt, kuna on teatatud, et kombineeritud leetrite, mumpsu ja punetiste vaktsiinid võivad

ajutiselt põhjustada naha tundlikkuse langust tuberkuliinile. Nimetatud toime võib kesta maksimaalselt 6 nädalat, mistõttu sellel ajaperioodil võib saada valenegatiivse tuberkuliintesti.

Isikutel, kes on saanud inimese gammaglobuliini või vereülekannet, tuleb vaktsineerimine edasi lükata vähemalt 3 kuud võimalike omandatud passiivsete antikehade olemasolu tõttu, mis langetavad vaktsiini toimet.

Kuus nädalat pärast Priorix-Tetra vaktsiiniannuse manustamist peavad vaktsineeritavad vältima salitsülaatide kasutamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Priorix-Tetra't ei ole fertiilsuse uuringutes hinnatud.

Rasedus

Raseduse korral ei tohi Priorix-Tetra'ga vaktsineerida.

Siiski ei ole lootekahjustusi dokumentaalselt tõestatud, kui raseduse korral on leetrite, mumps, punetiste või tuulerõugete vastu vaktsineeritud.

Rasestumisest tuleb hoiduda 1 kuu jooksul pärast vaktsineerimist. Naistele, kes kavatsevad rasestuda, tuleb soovitada see edasi lükata.

Imetamine

Andmed Priorix-Tetra manustamise kohta imetamise ajal puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Priorix-Tetra toime hindamiseks autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Priorix-Tetra eeldatavasti ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Järgnev ohutusprofiil põhineb kliiniliste uuringute andmetele, kus üle 4000 lapsele vanuses 9...27 kuud manustati subkutaanselt rohkem kui 6700 Priorix-Tetra annust. Kõrvaltoimeid registreeriti kuni 42 päeva pärast vaktsineerimist.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed pärast Priorix-Tetra manustamist olid süstekoha valu ja punetus ja palavik ≥ 38 °C (rektaalselt) või $\geq 37,5$ °C (aksillaarselt/oraalselt).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kirjeldatud kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele:

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

Kliiniliste uuringute andmed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	ülemiste hingamisteede infektsioonid
	Harv	keskkõrvapõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	lümfadenopaatia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Anoreksia
Psühhiaatrilised häired	Sage	ärritatavus
	Aeg-ajalt	nutmine, närvilisus, unetus
Närvisüsteemi häired	Harv	febriilsed krambid*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Riniit
	Harv	kõha, bronhiit
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	kõrvasüljenäärme turse, kõhulahtisus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	süstekoha valu ja punetus, palavik (rektaalne $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C} \dots \leq 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; aksillaarne/suukaudne $\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C} \dots \leq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$)**
	Sage	süstekoha turse, palavik (rektaalne $> 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; aksillaarne/suukaudne $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$)**
	Aeg-ajalt	letargia, üldine halb enesetunne, väsimus

* Andmebaasi retrospektiivse analüüsi käigus hinnati Priorix-Tetra esimese annuse manustamise järgselt tekkivate febriilsete krampide riski 9...30-kuustel lastel võrreldes MMR-i või samaaegse, kuid eraldi manustatava MMR-i ja tuulerõugete vaktsiiniga.

Uuringusse kaasati 82656 last, keda immuniseeriti MMRV-ga, 149259 last MMR-iga ja 39203 eraldi manustatud MMR ja tuulerõugete vaktsiiniga.

Febriilsete krampide tekke peamiseks riskiperioodiks oli 5...12 päeva pärast esimest annust, mil nende esinemisjuhtude arv oli 2,18 (95% CI: 1,38; 3,45) või 6,19 (95% CI: 4,71; 8,13) 10000 isiku kohta MMRV grupis ja võrreldes 0,49 (95% CI: 0,19; 1,25) või 2,55 (95% CI: 1,67; 3,89) esinemisega 10000 isiku kohta määratud kontroll kohordis.

Need andmed näitavad ühe täiendava febriilse krambi juhu esinemist 5882 või 2747 Priorix-Tetra'ga vaktsineeritud isiku kohta võrreldes sobitatud kontroll kohordiga, kes said MMR-i või samaaegselt, kuid eraldi MMR-i ja tuulerõugete vaktsiini (omistatav risk vastavalt 1,70 (95% CI: -1,86; 3,46) ja 3,64 (95% CI: -6,11; 8,30) 10 000 isiku kohta) – vt lõik 5.1.

** Kombineeritud leetrite-mumpsipunetiste-tuulerõugete vaktsiini esimese annuse manustamise järgselt täheldati palavikujuhtude suuremat esinemissagedust (ligikaudu 1,5 korda) võrreldes leetrite-mumpsipunetiste ja tuulerõugete vaktsiinide samaaegsel manustamisel erinevatesse süstekohtadesse.

Üle 6-aastastel isikutel ei ole Priorix-Tetra'ga (MMRV) kliinilisi uuringuid läbi viidud. Priorix-Tetra ohutusprofiil üle 6-aastastel isikutel on saadud GlaxoSmithKline'i MMR vaktsiini (Priorix) ja monovalentse Oka tuulerõugete vaktsiini (Varilrix) kohta olemasolevate andmete üldistamise teel. Kõrvaltoimete (nagu palavik, lööve, süstekoha valu, süstekoha turse ja süstekoha punetus) spekter Priorix'i või Varilrix'i saanud üle 6-aastastel isikutel oli võrreldav Priorix-Tetra't saanud alla 6-aastastel lastel täheldatuga. Nendes kliinilistes uuringutes on saadud tõendeid järeldamiseks, et MMR vaktsiini teine annus on palaviku suhtes paremini talutav kui esimene annus, samal ajal kui tuulerõugete vaktsiini reaktogeensus kaldub jääma samaks sõltumata annusest. Süstekoha turse on „sage“ kõrvaltoime Priorix-Tetra't saanud lastel ja „väga sage“ kõrvaltoime Varilrix'i uuringutes noorukitel ja täiskasvanutel.

Turuletulekujärgse jälgimise andmed

Turuletulekujärgsel perioodil on harvadel juhtudel tuvastatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid. Kuna neist on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei saa kindlaks määrata nende tõelist esinemissagedust.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	meningiit, <i>herpes zoster</i> *, leetrite sarnane sündroom, mumpsisarnane sündroom (sh orhiit, epididümiit ja parotiit)
Vere ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia, trombotsütopeeniline purpur
Immuunsüsteemi häired	allergilised (sh anafülaktilised ja anafülaktoidsed) reaktsioonid
Närvisüsteemi häired	entsefaliit, tserebelliit, tserebrovaskulaarne juhtum, Guillaini-Barré sündroom, transversaalne müeliit, perifeerne neuriit, tserebelliidi laadsed sümptomid (sh mööduvad kõnnakuhäired ja mööduv ataksia)
Vaskulaarsed häired	Vaskuliit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	multiformne erüteem, tuulerõugete sarnane lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	artralgia, artriit

* Teatatud kõrvaltoime on sarnane tuulerõugete põdemise järgselt esinevatele sümptomitele. Ei ole tõendeid, et kõrvaltoime esinemissagedus oleks vaktsineerimise järgselt suurem kui esinemissagedus pärast ägedat tuulerõugete põdemist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid, ATC-kood J07BD54

Tõhusus

GlaxoSmithKline'i (GSK) monovalentse Oka tuulerõugete vaktsiini (Varilrix) ja Priorix-Tetra vaktsiini tõhusust tuulerõugetesse haigestumise ennetamisel on hinnatud suures randomiseeritud mitu riiki hõlmavas kliinilises uuringus, mis sisaldas aktiivse kontrollina GSK kombineeritud leetrite-mumpsi-punetiste vaktsiini (Priorix). Uuring on läbi viidud Euroopas ajal, mil puudus rutiinne tuulerõugevastane vaktsineerimine. 12...22 kuu vanustele lastele manustati kuuenädalase vahega kaks annust Priorix-Tetra't või üks annus Varilrix'i. Vaktsiini tõhusus oli näha pärast esmast 2-aastast jälgimisperioodi (mediaankestus 3,2 aastat) epidemioloogiliselt või PCR-iga (polümeraasi ahelreaktsioon) kinnitatud ükskõik missuguse raskusega tuulerõugeinfektsiooni vastu ning mööduka või raske kinnitatud tuulerõugeinfektsiooni vastu. Püsivat tõhusust täheldati samas uuringus pikaajalise 6-aastase (mediaankestus 6,4 aastat) ja 10-aastase (mediaankestus 9,8 aastat) jälgimisperioodi jooksul. Andmed on toodud järgnevas tabelis.

Rühm	Hindamise aeg	Tõhusus ükskõik millise raskusega kinnitatud tuulerõugeinfektsiooni vastu	Tõhusus mööduka või raske kinnitatud tuulerõugeinfektsiooni vastu
Priorix-Tetra (2 annust) N = 2489	2. aasta	94,9% (97,5% CI: 92,4; 96,6)	99,5% (97,5% CI: 97,5; 99,9)
	6. aasta ⁽¹⁾	95,0% (95% CI: 93,6; 96,2)	99,0% (95% CI: 97,7; 99,6)
	10. aasta ⁽¹⁾	95,4% (95% CI: 94,0; 96,4)	99,1% (95% CI: 97,9; 99,6)

Varilrix (1 annus) N = 2487	2. aasta	65,4% (97,5% CI: 57,2; 72,1)	90,7% (97,5% CI: 85,9; 93,9)
	6. aasta ⁽¹⁾	67,0% (95% CI: 61,8; 71,4)	90,3% (95% CI: 86,9; 92,8)
	10. aasta ⁽¹⁾	67,2% (95% CI: 62,3; 71,5)	89,5% (95% CI: 86,1; 92,1)

N = uuringusse kaasatud ja vaksineeritud isikute arv

(1) kirjeldav analüüs

Efektiivsus

Efektiivsuse andmed näitavad suuremat kaitset ja tuulerõugete läbimurdeinfektsioonide vähenemist pärast kahe annuse tuulerõugeviirust sisaldava vaktsiini kasutamist võrreldes ühe annuse kasutamisega.

Priorix-Tetra kahe annuse efektiivsus tuulerõugepuhangute ajal Saksamaa lasteaeades, kus tuulerõugete rutiinset vaksineerimist soovitatakse lastele alates 11. elukuust, oli igasuguste haigusjuhtude vastu 91% (95% CI: 65; 98) ja mõõdukate haigusjuhtude vastu 94% (95% CI: 54; 99). Varilrix'i ühe annuse efektiivsust hinnati erinevates situatsioonides (puhangud, juhtumi-kontrolli ja andmebaasi uuringud) ja see oli vahemikus 20...92% igasuguste tuulerõugeinfektsioonide puhul ja vahemikus 86...100% mõõdukate või raskete haigusjuhtude puhul.

Immuunvastus

Mitmed kliinilised uuringud hindasid subkutaanselt manustatud Priorix-Tetra indutseeritud immuunvastust. Leetrite, mumps ja punetiste vastaste antikehade tiitri määramiseks kasutati ELISA testi. Mumps vastaseid antikehasid tiitriti lisaks lüüsilaiigu neutralisatsioonitestiga. Nimetatud seroloogilised parameetrid on leidnud tunnustust kui immuunkaitse kaudsed markerid. Priorix-Tetra tuulerõugete suhtes indutseeritud immuunvastuse võrdlemiseks GSK tõestatud efektiivsusega tuulerõugevaktsiiniga kasutati modifitseeritud kommertsiaalset kaudset immunofluorestsentsmeetodit (IFA, ei ole enam kasutusel) ja kommertsiaalset ELISA meetodit.

Euroopas (Austria, Soome, Saksamaa, Kreeka, Poola) läbiviidud kolmes kliinilises uuringus manustati Priorix-Tetra kaks annust 6-nädalase intervalliga ligikaudu 2000-le eelnevalt vaksineerimata 11..23-kuusele lapsele. Serokonversiooni määr ja antikehade keskmine geomeetriline kontsentratsioon/tiiter (*geometric mean antibody concentrations/titres*, GMC/GMT) on kokkuvõetud järgmises tabelis:

Antikeha Cut-off test	Pärast esimest annust		Pärast teist annust	
	Serokonversiooni määr (95% CI)	GMC/GMT (95% CI)	Serokonversiooni määr (95% CI)	GMC/GMT (95% CI)
Leetrid ELISA (150 mIU/ml)	96,4% (CI: 95,5; 97,2)	3184,5 (CI: 3046,5; 3328,7)	99,1% (CI: 98,6; 99,5)	4828,6 (CI: 4644,3; 5020,1)
Mumps ELISA (231 U/ml)	91,3% (CI: 90,0; 92,5)	976,7 (CI: 934,8; 1020,5)	98,8% (CI: 98,2; 99,2)	1564,4 (CI: 1514,6; 1615,8)
Neutralisatsioon (1:28)	95,4% (CI: 94,3; 96,3)	147,0 (CI: 138,6; 155,8)	99,4% (CI: 98,9; 99,7)	478,4 (CI: 455,1; 503,0)
Punetised ELISA (4I U/ml)	99,7% (CI: 99,4; 99,9)	62,2 (CI: 60,0; 64,5)	99,9% (CI: 99,6; 100)	119,7 (CI: 116,4; 123,1)
Tuulerõuged IFA (1:4)	97,2% (CI: 96,3; 97,9)	97,5 (CI: 92,2; 103,1)	99,8% (CI: 99,5; 100)	2587,8 (CI: 2454,0; 2728,9)
ELISA (50 mIU/ml)	89,4% (CI: 87,8; 90,8)	112,0 (CI: 93,5; 134,0)	99,2% (CI: 98,5; 99,6)	2403,9 (CI: 1962,4; 2944,6)

Serokonversiooni määr ja antikehade keskmine kontsentratsioon/tiiter oli sarnane Varilrix'i ja Priorix'i eraldi vaktsineerimise järel täheldatule.

Pärast esimese vaktsiiniannuse manustamist saavutab 11-kuuselt vaktsineeritud lastest 91...92% vähem lapsi leetrite vastaste kaitsvate antikehade tiitri (st ≥ 150 mIU/ml) võrreldes lastega, kellele esimene vaktsiiniannus manustatakse alates 12. elukuust.

Priorix-Tetra teise annuse manustamise järgselt suurenes serokonversiooni määr ja/või antikehade tiiter leetrite, mumpsu ja punetiste komponentide suhtes. Sellest tulenevalt, vältimaks infektsiooni kahe vaktsiiniannuse manustamise vahel, on soovitatav teine annus manustada kolme kuu jooksul pärast esimest annust.

Andmed näitavad, et kahe vaktsiiniannuse manustamise tulemusena tõuseb kaitseefektiivsus ning väheneb "läbimurde" tuulerõugete oht võrreldes ühe annuse manustamisega. See korreleerub teise vaktsiiniannuse põhjustatud olulise tuulerõugete vastaste antikehade tõusuga, millest võib järeldada, et teine annus tuulerõugete antigeeni toimib võimendusannusena.

Priorix-Tetra immuunvastust, manustamisel MMR vaktsineerimise teise annusena lastele vanuses 24 elukuud kuni 6 aastat, hinnati 2 kliinilises uuringus. Esimese vaktsiinisüstina olid lapsed saanud kas MMR-vaktsiini või MMR-vaktsiiniga koos manustatud tuulerõugete nõrgestatud elusvaktsiini. Tuulerõugevastaste antikehade seropositiivsuse määr oli MMR-vaktsiiniga varem vaktsineeritud lastel 98,1% (IFA) ja MMR-vaktsiiniga koos manustatud tuulerõugete nõrgestatud elusvaktsiiniga vaktsineeritud lastel 100%. Leetrite-, mumpsu- ja punetiste vastaste antikehade seropositiivsuse määrad olid mõlemas uuringus 100%.

Immuunvastus üle 6 aasta vanustel isikutel

Üle 6-aastastel isikutel ei ole Priorix-Tetra immunogeensuse hindamiseks kliinilisi uuringuid läbi viidud. Priorix-Tetra immunogeensus üle 6-aastastel isikutel on saadud Priorix'i ja Varilrix'i kohta olemasolevate andmete üldistamise teel.

Immuunvastus lastel vanuses 9...10 elukuud

Aasias (Singapuris) läbiviidud kliinilises uuringus osales 300 tervet imikut, kes esimese vaktsiiniannuse manustamise ajal olid 9...10 kuu vanused. 153 imikule manustati Priorix-Tetra kaks annust 3-kuulise intervalliga. 147 imikule manustati Priorix'i ja Varilrix'i. Serokonversioonimäär ja keskmine geomeetriline antikehade tiiter/kontsentratsioon oli sarnane Varilrix'i ja Priorix'i eraldi manustamise korral täheldatuga. Serokonversioonimäär pärast Priorix-Tetra esimese annuse manustamist oli kõikide antigeenide suhtes (va leetrid) võrreldav teistes kliinilistes uuringutes 12...24 kuu vanustel lastel demonstreeritud serokonversioonimääraga. Serokonversioon leetrite suhtes pärast ühte Priorix-Tetra annust oli 9...10 kuu vanustel imikutel 93,3% (95% CI: 87,6; 96,9). Esimesel eluaastal ei pruugi väikelastel tekkida küllaldast vastust vaktsiini komponentidele emalt saadud võimalike antikehade püsimise tõttu. Seetõttu on soovitatav Priorix-Tetra teine annus manustada kolm kuud pärast esimest annust.

Intramuskulaarselt manustatava Priorix-Tetra immunogeensust ja ohutust hinnati võrdlevas uuringus, mis viidi läbi 328 lapsega vanuses 11...21 kuud, kes said kaks Priorix-Tetra annust kas intramuskulaarselt või subkutaanselt. Uuring tõendas, et immunogeensuse ja ohutuse profiilid on mõlema manustamisviisi puhul sarnased.

Leetrite, mumpsu ja punetiste vastase immuunvastuse püsimine

Järgnevas tabelis on toodud leetrite, mumpsu ja punetiste vastaste antikehade seropositiivsuse määrad (uuringualuste protsendid, kellel oli määratletud piirväärtusega võrdne või piirväärtusest kõrgem antikeha kontsentratsioon), mida täheldati pärast 2 aastat, 6 aastat ja 10 aastat kestnud jälgimisperioodi kliinilises uuringus, kus 12...22 kuu vanused lapsed said kaks annust Priorix-Tetra't (N = 2489):

Aeg	Antikeha		
	Test (<i>cut-off</i>)		
	Leetrid ELISA (150 mIU/ml)	Mumps ELISA (231 U/ml)	Punetised ELISA (4 IU/ml)
2. aasta	99,1%	90,5%	100%
6. aasta	99,0%	90,5%	99,8%
10. aasta	98,5%	90,0%	97,7%

ELISA: ensüümikaudne immunosorptsioonimeetod

Turuletulekujärgsed ohutuse vaatlusuuringud

Andmebaasi retrospektiivse analüüsi käigus hinnati febrilsete krampide esinemise riski Priorix-Tetra esimese annuse manustamise järgselt 9...30-kuustel lastel (vt lõik 4.8).

Kuna kindlad tõhususandmed tuulerõugeinfektsiooni vastu kuni 10 aasta jooksul on toodud ülalpool (vt alalõik „Tõhusus”) ja saadud immunoloogiliste andmete alusel puudub tuulerõugeinfektsiooni vastasel kaitsel läviväärtus, ei ole andmeid tuulerõugeinfektsiooni vastaste antikehade püsimise kohta esitatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole asjakohane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud loomadel ei ole näidanud vaktsiini lokaalset või süsteemset toksilist toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

Aminohapped
Veevaba laktoos
Mannitool
Sorbitool
Sööde 199

Lahusti:

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb vaktsiin koheselt manustada või säilitada külmkapis temperatuuril 2 °C ... 8 °C. Kui vaktsiini ei kasutata 24 tunni jooksul, tuleb see hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (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

Pulber viaalis (I tüüpi klaas) korgiga (butüülkumm).

0,5 ml lahust korgiga (butüülkumm) süstlis (I tüüpi klaas) koos nõeltega või ilma järgmistes pakendi suurustes:

- koos 2 eraldi nõelaga: 1 või 10 annust pakendis
- ilma nõelteta: 1, 10, 20 või 50 annust pakendis

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

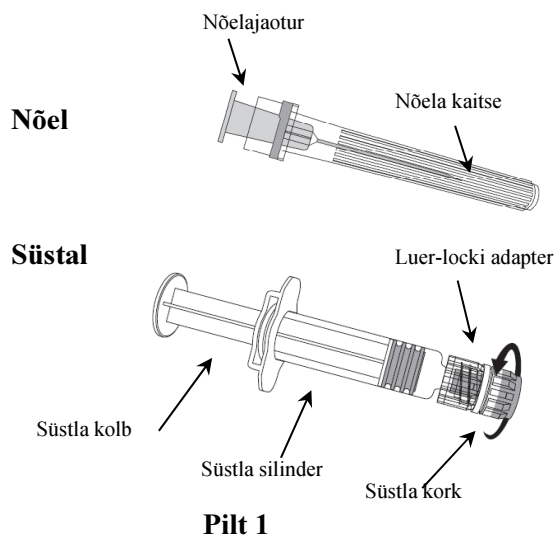
6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb manustamiskõlblikuks muudetud (lahustatud) vaktsiini visuaalselt kontrollida tahkete osakeste olemasolu ja/või füüsikaliste omaduste muutuse suhtes. Juhul kui üks neist esineb, ärge manustage vaktsiini.

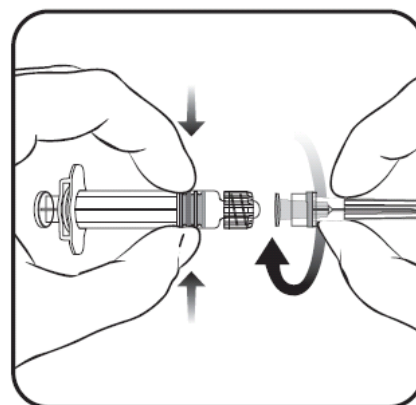
Vaktsiin tuleb muuta manustamiskõlblikuks, lisades kogu kaasasolevas süstlis olev lahusti viaali, milles on pulber.

Nõela kinnitamiseks süstlale lugege tähelepanelikult juhiseid ja vaadake pilte 1 ja 2. Priorix-Tetraga kaasasolev süstal võib joonisel olevast süstlast natuke erineda (olla ilma keermeta).

Sellisel juhul lisage nõel ilma keeramata.



Pilt 1



Pilt 2

Hoidke süstalt alati silindrist, mitte süstla kolvist või Luer-locki adapterist (LLA), ning jälgige, et nõel ja süstal püsiks kohakuti (nagu on näidatud pildil 2). Vastasel juhul võib LLA väänduda ja põhjustada lekkeid.

Kui LLA tuleb süstla kokkupanekul ära, peab kasutama uut vaktsiiniannust (uus süstal ja viaal).

1. Eemaldage süstla kork, keerates seda vastupäeva (nagu on näidatud pildil 1).

Palun järgige järgmisi samme sõltumata sellest, kas LLA pöörleb või mitte.

2. Kinnitage nõel süstlale, ühendades nõelajaoturi LLA-ga ja keerates seda veerand ringi päripäeva, kuni tunnete, et see on kinni (nagu on näidatud pildil 2).
3. Eemaldage nõela kaitse, mis võib olla kõvasti kinni.
4. Lisage lahusti pulbrile. Saadud segu tuleb hästi loksutada, kuni pulber on lahustis täielikult lahustunud.

Manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini värv võib pH minimaalsete muutuste tõttu varieeruda selgest virsikuvärvist kuni fuksiaroosani. See on normaalne ega muuda vaktsiini toimet. Mõne teise värvi esinemisel, ärge manustage vaktsiini.

5. Tõmmake süstlasse kogu viaali sisu.
6. Vaktsiini manustamiseks tuleb kasutada uut nõela. Eemaldage nõel süstla küljest ja kinnitage süstenõel, korrates punkti 2.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Priorix-Tetra, süstelahuse pulber ja lahusti süstlis 549107

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.06.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2021