

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adjupanrix suspensio ja emulsio injektioestettä varten, emulsio
Pandemiainfluenssarokote (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sekoittamisen jälkeen 1 annos (0,5 ml) sisältää:

Inaktivoitua, pilkottua influenssavirusta, joka sisältää antigeenia* seuraavasta viruskannasta

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kaltainen kanta (NIBRG-14) 3,75 mikrogrammaa**

* tuotettu kananmunissa

** hemagglutiniini (HA)

Tämä rokote on WHO:n antaman suosituksen ja EU:n pandemiatilanteessa antaman päätöksen mukainen.

AS03 adjuvantti, joka sisältää skvaleenia (10,69 milligrammaa); DL-alfa-tokoferolia (11,86 milligrammaa) ja polysorbaatti 80:tä (4,86 milligrammaa).

Sekoittamisen jälkeen suspensio ja emulsio muodostavat moniannospakkauksen. Annosten lukumäärä per injektioipullo, ks. kohta 6.5.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Rokote sisältää 5 mikrogrammaa tiomersaalia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suspensio ja emulsio injektioestettä varten, emulsio

Suspensio: Väritön, hieman himmeä neste.

Emulsio: Melkein valkoinen tai kellertävä, homogeeninen, maitomainen neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Influenssan ennaltaehkäisy virallisesti todetussa pandemiatilanteessa.

Adjupanrixia tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yli 18-vuotiaat aikuiset

1 x 0,5 ml annos valittuna päivänä. Toinen 0,5 ml annos annetaan vähintään kolmen viikon kuluttua ja enintään kahdentoista kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta maksimaalisen tehon saavuttamiseksi.

Hyvin rajoitettuun tietoon perustuen > 80-vuotiaat saattavat tarvita kaksinkertaisen annoksen Adjuvanrix-valmistetta valittuna päivänä ja uudestaan vähintään kolmen viikon kuluttua immuunivasteen saavuttamiseksi (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

6 – < 36 kuukauden ikäiset lapset:

Yksi 0,125 ml:n annos (vastaa neljäsosaa aikuisten annoksesta per injektio) valittuna päivänä. Toinen 0,125 ml:n annos annetaan vähintään kolmen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta maksimaalisen tehon saavuttamiseksi.

36 kuukauden – < 18 vuoden ikäiset lapset ja nuoret:

Yksi 0,25 ml:n annos (vastaa puolta aikuisten annoksesta per injektio) valittuna päivänä. Toinen 0,25 ml:n annos annetaan vähintään kolmen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta maksimaalisen tehon saavuttamiseksi.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset:

Adjuvanrix-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Immunisaatio aikaansaadaan antamalla injektio lihakseen.

Kaksinkertaista annosta annettaessa annokset on annettava vastakkaisiin raajoihin mieluiten olkavarren hartialihakseen tai anterolateraaliseen reisilihakseen (riippuen lihassmassasta).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ennen annostelua.

4.3 Vasta-aiheet

Aikaisempi anafylaktinen reaktio (i.e. hengenvaarallinen) jollekin rokotteen aineosalle tai jäämäaineelle (kananmunan ja kananpojan proteiini, ovalbumiini, formaldehydi, gentamysiinisulfaatti ja natriumdeoksikolaatti). Pandemiatilanteessa saattaa olla asianmukaista antaa rokote edellyttäen, että elvyttäminen on tarvittaessa heti mahdollista. Ks. kohta 4.4.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikkien injisoitavien rokotteen kohdalla asianmukaisen lääkärin hoidon ja valvonnan on oltava aina viipymättä saatavilla siltä varalta, että rokotteen antamisen jälkeen ilmaantuu harvinainen anafylaktinen reaktio.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rokotetta henkilöille, joilla on tunnettu yliherkkyys (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, jollekin apuaineelle, listattu kohdassa 6.1, tiomersaalille ja jäämäaineille (kananmunan ja kananpojan proteiini, ovalbumiini, formaldehydi, gentamysiinisulfaatti ja natriumdeoksikolaatti).

Samanaikainen sairaus

Jos pandemiatilanne sallii, rrokotusta on lykättävä potilailta, joilla on vaikea kuumetauti tai akuutti infektio.

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Valmistetta ei saa missään tapauksessa antaa suoneen. Adjuvanrix-valmisteen annosta ihonalaisena injektiona ei ole tietoa. Terveystenhoitohenkilöstön on punnittava hyödyt ja mahdolliset riskit, kun valmistetta annetaan henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö, joka on lihaksensisäisen injektion vasta-aihe. Rokotteen mahdollisen hyödyn tulee olla verenvuodon riskiä suurempi.

Suoja

AS03-adjuvanttia sisältävien rokotteiden antamisesta ennen tai jälkeen toisten tyyppisten prepaudemisten tai pandemisten influenssarokotteiden antoa, ei ole tietoa.

Vasta-ainemuodostus saattaa olla riittämätöntä potilailla, joilla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressio.

Suojaavaa vasta-ainetasoa ei ehkä saavuteta kaikilla rokotetuilla (Ks. kohta 5.1).

Pyörtyminen

Rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen, saattaa esiintyä pyörtymistä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokselle. Toipumiseen voi liittyä useita neurologisia löydöksiä, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on oltava asianmukaiset toimintavalmiudet.

Narkolepsia

Toiseen AS03-adjuvanttia sisältävään rokotteeseen (Pandemrix H1N1, joka valmistetaan samalla tehtaalla kuin Adjuvanrix) liittyvät epidemiologiset tutkimukset useissa Euroopan maissa ovat osoittaneet rokotetuilla lisääntyneen narkolepsiariskin, katapleksiaan liittyen tai ilman, verrattuna rokottamattomiin. Lapsilla/nuorilla (20 ikävuoteen asti), nämä tutkimukset ovat osoittaneet 1,4–8 lisätapausta 100 000 rokotettua kohden. Yli 20-vuotiailla aikuisilla saatavilla oleva epidemiologinen tieto on osoittanut noin yhden lisätapausten 100 000 rokotettua kohden. Nämä tiedot viittaavat ylimääräisen riskin pienemiseen rokotusiän noustessa. Narkolepsiaa ei ole havaittu kliinisissä Adjuvanrix-tutkimuksissa. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan voida havaita hyvin harvinaisia haittatapahtumia, joiden ilmaantuvuus on yhtä alhainen kuin narkolepsian ($\approx 1,1/100\,000$ henkilövuotta).

Pediatriset potilaat

Kliiniset tiedot alle 6-vuotiailla lapsilla, jotka olivat saaneet kaksi annosta pandemiavalmius-influenssarokotetta (H5N1), viittaavat kuumeen esiintymistiheyden nousuun (kainalosta mitattuna $\geq 38\text{ °C}$) toisen annoksen jälkeen. Tästä syystä kuumeen seuranta ja kuumeen alentamiseen tähtääviä toimenpiteitä (kuten kuumetta alentavan lääkityksen anto kliinisen tilanteen mukaan) suositellaan nuorille lapsille (esim. alle 6-vuotiaille) rokotuksen jälkeen.

Natrium- ja kaliumsisältö

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä rokote sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Adjuvanrix-valmisteen ja muiden rokotteiden samanaikaisesta annosta ei ole tietoa. Jos toisen rokotteen samanaikaista antamista harkitaan, rokotukset tulee antaa eri raajoihin. On huomattava, että haittavaikutukset saattavat voimistua.

Immunosuppressiohoitoa saavilla potilailla immunologinen vaste voi jäädä heikommaksi.

Influenssarokotuksen jälkeen on havaittu vääriä positiivisia tuloksia serologisissa testeissä, joissa käytettiin ELISA-menetelmää ihmisen immunovajausvirus-1- (HIV1-), hepatiitti C-virus- ja erityisesti

HTLV1-vasta-aineiden havaitsemiseksi. Näissä tapauksissa Western blot -menetelmä on negatiivinen. Ohimenevät väärät positiiviset tulokset voivat johtua rokotteen aikaansaamasta IgM-muodostuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tällä hetkellä ei ole tietoja Adjupanrix-valmisteen käytöstä raskauden aikana.

Raskaana olevia naisia on rokotettu AS03-adjuvanttia ja H1N1v HA:ta sisältävällä rokotteella raskauden kaikissa vaiheissa. Tällä hetkellä tietoa on rajoitetusti arviolta yli 200 000 naisesta, jotka rokotettiin raskauden aikana. Prospektiivisessä kliinisessä tutkimuksessa seurattiin 100 raskautta ja tässä tutkimuksessa haitallisten vaikutusten riski ei noussut.

Eläinkokeissa Adjupanrix-valmisteella ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaana olevia naisia on rokotettu erilaisilla ei-adjuvanttia sisältävillä, inaktivoituilla kausirokotteilla ja tulokset eivät viittaa epämuodostumiin eikä sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen.

Adjupanrix-valmisteen käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos tämä katsotaan välttämättömäksi. Viralliset suositukset on otettava huomioon.

Imetys

Adjupanrix-valmistetta voidaan antaa imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jotkut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Alla olevat haittavaikutusten ilmaantuvuudet on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa antamalla rokote noin 5 000:lle 18 vuotta täyttäneelle henkilölle. Annettu H5N1-rokote sisälsi A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kantaa ja vähintään 3,75 mikrogrammaa HA/AS03:a.

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin haittavaikutusten ilmaantuvuutta noin 824 lapsella (ikä 3 – < 18 vuotta), jotka saivat puolet aikuisen annoksesta, 0,25 ml, A/Indonesia/2005 (H5N1) -kantaa ja vähintään 1,9 mikrogrammaa HA/AS03:a.

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin haittavaikutusten ilmaantuvuutta noin 437 lapsella (ikä 6 kk – < 36 kk), jotka saivat joko puolet aikuisen annoksesta (n=400), 0,25 ml, tai neljäsosan aikuisen annoksesta, 0,125 ml (n=37).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten frekvenssit raportoidaan seuraavilla frekvensseillä:

Frekvenssit raportoidaan seuraavasti:

Hyvin yleiset: (≥ 1/10)

Yleiset:	($\geq 1/100 < 1/10$)
Melko harvinaiset:	($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)
Harvinaiset:	($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinaiset:	(< $1/10\ 000$)

Pandemiavalmiusrokotteella kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla (pandemiavalmiusrokotteiden tiedot, ks. kohta 5.1).

Ei-toivotut vaikutukset on esitetty jokaisessa frekvenssiluokassa alenevassa vakavuusasteessa.

Aikuiset

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu per annos:

Elinjärjestelmäluokka	Frekvenssi	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Huimaus, uneliaisuus, parestesiat
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Ruoansulatuselimistön oireet (kuten pahoinvointi, ripuli, oksentelu, vatsakipu)
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Mustelma injektiokohdassa, lisääntynyt hikoilu
	Melko harvinainen	Kutina, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu, nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Injektiokohdan kipu, punoitus, turvotus ja kovettuma, väsymys, kuume
	Yleinen	Injektiokohdan kuumotus ja injektiokohdan kutina, influenssankaltainen sairaus, lihasvärinä
	Melko harvinainen	Huonovointisuus

Pediatriset potilaat

Seuraavia haittatapahtumia on ilmoitettu per annos:

6 – < 36 kuukauden ikäiset lapset

Tätä ikäryhmää koskevat tiedot perustuvat 3 tutkimuksen (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 ja Q-PAN-H5N1-023) yhdistettyihin turvallisuustietoihin.

6 – < 36 (kk)		
Elinjärjestelmäluokka	Frekvenssi	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtynisyys/pahantuulisuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ruoansulatuselimistön oireet (kuten ripuli ja oksentelu)
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Ihottuma / makulaarinen ihottuma
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen ¹	Kuume ($\geq 38,0$ °C)
	Hyvin yleinen	Injektiokohdan kipu
	Yleinen	Injektiokohdan punoitus
	Yleinen	Injektiokohdan turvotus
	Melko harvinainen	Injektiokohdan kovettuminen
	Melko harvinainen	Injektiokohdan rupi
	Melko harvinainen	Kasvojen turvotus
	Melko harvinainen	Injektiokohdan mustelmanmuodostus
	Melko harvinainen	Injektiokohdan ekseema
Melko harvinainen	Rokotuskohdan kyhmy	

¹Kuume oli yleisempää annoksen 2 jälkeen verrattuna annokseen 1 kussakin ikäryhmässä.

36 kuukauden – < 18 vuoden ikäiset lapset

Tätä ikäryhmää koskevat tiedot perustuvat 2 tutkimuksen (D-PAN-H5N1-032 ja Q-PAN-H5N1-021) yhdistettyihin turvallisuustietoihin.

Elinjärjestelmäluokka	Frekvenssi		Haittavaikutukset
	3 – < 6 (v)	6 – < 18 (v)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	Ärtyneisyys/pahantuulisuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Ei ilm.	Melko harvinainen	Hypestesia
	Ei ilm.	Melko harvinainen	Huimaus
	Ei ilm.	Melko harvinainen	Pyörtyminen
	Ei ilm.	Melko harvinainen	Vapina
Ruoansulatuselimistö	Yleinen		Ruoansulatuselimistön oireet (kuten pahoinvointi, ripuli, oksentelu ja vatsakipu)

Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen		Ihottuma
	Ei ilm.	Yleinen	Runsas hikoilu
	Ei ilm.	Melko harvinainen	Ihon haavauma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Ei ilm.	Melko harvinainen	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys
	Ei ilm.	Hyvin yleinen	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen		Injektiokohdan kipu
	Yleinen ¹		Kuume ($\geq 38,0$ °C)
	Yleinen		Injektiokohdan punoitus
	Yleinen		Injektiokohdan turvotus
	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Väsytys
	Melko harvinainen	Yleinen	Vilunväristykset
	Melko harvinainen	Ei ilm.	Injektiokohdan mustelmanmuodostus
	Melko harvinainen		Injektiokohdan kutina
	Ei ilm.	Melko harvinainen	Kainalokipu

¹Kuume oli yleisempää annoksen 2 jälkeen verrattuna annokseen 1 kussakin ikäryhmässä.

Ei ilm. = Ei ilmoitettu

Samankaltaisia reaktogeenisuustuloksia saatiin kliinisestä tutkimuksesta (D-PAN-H5N1-009), joka toteutettiin 3 – 5-vuotiailla ja 6 – 9-vuotiailla lapsilla. Tutkittavista 102 sai kaksi 0,25 ml:n Adjuvanrix-annosta. Kyseisessä tutkimuksessa kuume oli yleistä, mutta sen ilmaantuvuus ei suurentunut toisen perusannoksen jälkeen. Lisäksi havaittiin seuraavia haittavaikutuksia: mustelma injektiokohdassa, lihasvärinä ja lisääntynyt hikoilu. Kaikki kolme haittavaikutusta olivat yleisiä.

- Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Valmisteesta ei ole olemassa markkinoille tulon jälkeisiä tietoja.

AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)-kannasta peräsin olevaa HA:ta sisältävä rokote

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia AS03-adjuvanttia ja A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)-kannasta peräsin olevaa HA:ta sisältävästä rokotteesta:

Immuunijärjestelmä

Anafylaksia, allergiset reaktiot

Hermosto

Kuumekouristukset

Iho ja ihonalainen kudος

Angioedeema, yleistyneet ihoreaktiot, urtikaria

Kolmivalenttiset interpandemiarokotteet

Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on kolmivalenttisilla interpandemiarokotteilla raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Harvinaiset:

Neuralgiat, ohimenevä trombosytopenia.

Hyvin harvinaiset:

Vaskuliittia ja siihen liittyviä ohimeneviä munuaisoireita.

Neurologisia häiriöitä kuten enkefalomyeliittiä, neuriittia ja Guillain–Barrén oireyhtymää.

Tämä lääkevalmiste sisältää tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste) säilöntäaineena. Tästä syystä herkistymisreaktioita voi esiintyä (Ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tässä kohdassa esitetään pandemiavalmiusrokotteilla saatu kliininen kokemus.

Pandemiavalmiusrokotteet sisältävät influenssa-antigeenejä, jotka poikkeavat nykyisin kiertävistä influenssaviruksista. Näitä antigeenejä voi pitää ”uusina” antigeeneinä ja ne simuloivat tilannetta, jossa rokotuksen kohderyhmä on immunologisesti naivi. Pandemiavalmiusrokotteilla saatu kokemus tukee pandemiarokotteen todennäköistä rokotusstrategiaa: pandemiavalmiusrokotteiden kliininen immunogeenisuus, siedettävyyden ja reaktogeenisuus ovat pandemiarokotteiden kannalta olennaisia tietoja.

Aikuiset

18–60-vuotiaat aikuiset

Immunogeenisuutta tutkivassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 18-60-vuotiaille koehenkilöille annettiin rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta, anti-hemagglutiniini (anti-HA) vasta-ainevasteet olivat seuraavat:

anti-HA vasta- aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle				
	0, 21 päivän rokotusaikataulu (D-Pan-H5N1-002)		0, 6 kuukauden rokotusaikataulu (D-Pan-H5N1-012)		
	21 päivää ensimmäisestä annoksesta N=925	21 päivää toisesta annoksesta N=924	21 päivää ensimmäisestä annoksesta N=55	7 päivää toisesta annoksesta N= 47	21 päivää toisesta annoksesta N=48
Suojaava vasta-ainetaso ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Serokonversio- frekvenssi ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %

Serokonversio-kerroin ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2
------------------------------------	-----	------	-----	------	------

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat nelinkertaiset 96,0 %:lla henkilöistä kahden annoksen jälkeen, joiden välillä oli 21 päivää tai 6 kuukautta. Vähintään 1:80 titteri saavutettiin 98–100 %:lla.

D-Pan-H5N1-002-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin immuunivasteen säilymistä. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12, 24 ja 36 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle			
	6 kuukautta ensimmäisestä annoksesta N=256	12 kuukautta ensimmäisestä annoksesta N=559	24 kuukautta ensimmäisestä annoksesta N=411	36 kuukautta ensimmäisestä annoksesta N=387
Suojaava vasta-ainetaso ¹	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$

Kliinisessä tutkimuksessa (Q-Pan-H5N1-001) 140 koehenkilöille annettiin kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Rokote annettiin päivinä 0 ja 21. Koehenkilöt olivat 18–60-vuotiaita. Anti-HA-vasta-ainevasteet olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/05/2005-kannalle		
	Päivä 21 N=140	Päivä 42 N=140	Päivä 180 N=138
Suojaava vasta-ainetaso ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Serokonversiofrekvenssi ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Serokonversiokerroin ³	4,7	95,3	5,2

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat nelinkertaiset 79,2 %:lla henkilöistä 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta, 95,8 % 21 päivän kuluttua toisesta annoksesta ja 87,5 % kuuden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa 49 koehenkilölle annettiin kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Rokote annettiin päivinä 0 ja 21. Koehenkilöt olivat 18–60-vuotiaita. Päivänä 42 anti-HA-vasta-aineiden serokonversiofrekvenssi oli 98 %, kaikki koehenkilöt saavuttivat suojaavat vasta-ainetasot ja serokonversiokerroin oli 88,6. Tämän lisäksi neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat vähintään 1:80 kaikilla koehenkilöillä.

AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen aikaansaama ristiin reagoiva immuunivaste

Anti-HA-vasteet A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan, kun koehenkilöille oli annettu rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta.

Anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan		
	0, 21 päivän rokotusohjelma (D-Pan-H5N1-002)	0, 6 kuukauden rokotusohjelma (D-Pan-H5N1-012)	
	21 päivää toisesta annoksesta N=924	7 päivää toisesta annoksesta N=47	21 päivää toisesta annoksesta N=48
Suojaava vasta-ainetaso* ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Serokonversio-frekvenssi ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Serokonversiokerroin ³	4,9	12,9	18,5

* Anti-HA \geq 1:40

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli \geq 1:40;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli \geq 1:40 rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan olivat nelinkertaiset > 90 %:lla henkilöistä kahden annoksen jälkeen ja rokotusaikataulusta riippumatta. Kaikilla koehenkilöillä saavutettiin vähintään 1:80 titteri, kun annokset annettiin 6 kuukauden välein.

D-Pan-H5N1-002-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin anti-HA-vasta-aineiden säilymistä A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan. 6, 12, 24 ja 36 kuukauden kuluttua suojaava vasta-ainetaso saavutettiin 2,2 %:lla, 4,7 %:lla, 2,4 %:lla ja 7,8 %:lla tutkittavista.

Toisessa tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-007) 50 koehenkilöille annettiin kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Koehenkilöt olivat 18–60-vuotiaita. Suojaavat anti-HA-vasta-ainetasot olivat 21 päivän kuluttua toisesta annoksesta 20 % A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan, 35 % A/Anhui/01/2005-kantaa vastaan ja 60 % A/Turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan.

AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog:a A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen aikaansaama ristiin reagoiva immuunivaste

Kun 140 koehenkilölle, jotka olivat 18–60-vuotiaita, annettiin päivinä 0 ja 21 kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog:a A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta, anti-HA-vasta-aineet A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle	
	Päivä 21 N= 140	Päivä 42 N=140
Suojaava vasta-ainetaso ¹	15 %	59,3 %
Serokonversio-frekvenssi ²	12,1 %	56,4 %
Serokonversio-kerroin ³	1,7	6,1

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli \geq 1:40;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli \geq 1:40 rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversioerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Päivänä 180 suojaavat vasta-ainetasot olivat 13 %.

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa A/Vietnam-kantaa vastaan olivat nelinkertaiset 49 %:lla henkilöistä 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta, 67,3 %:lla 21 päivän kuluttua toisesta annoksesta ja 44,9 %:lla kuuden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta.

Vaihtoehtoiset ohjelmat

Pidennettyä rokotusväliä tutkittiin tutkimuksessa D-H5N1-012, jossa ryhmä 18-60-vuotiaita koehenkilöitä sai kaksi annosta Adjupanrixia 6 tai 12 kuukauden välein. Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 6 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetason saavuttaneiden ja A/Vietnam/1194/2004-kannalle vasteen saaneiden osuudet olivat 89,6 % ja 95,7 % 21 päivää toisen annoksen jälkeen. Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 12 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetason saavuttaneiden ja A/Vietnam/1194/2004-kannalle vasteen saaneiden osuudet olivat 92,0 % ja 100 % 21 päivää toisen annoksen jälkeen

Tässä tutkimuksessa havaittiin myös ristireagoivaa immuunivastetta A/Indonesia/5/2005-kannalle. Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 6 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetason saavuttaneiden ja rokotteelle vasteen saaneiden osuudet olivat 83,3 % ja 100 % Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 12 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetason saavuttaneiden ja rokotteelle vasteen saaneiden osuudet olivat 84,0 % ja 100 % 21 päivää toisen annoksen jälkeen.

AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen anto yhtenä annoksena koehenkilöille, jotka aikaisemmin olivat saaneet yhden tai kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta

Kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-012) 18–60-vuotiaille koehenkilöille annettiin AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog HA:ta sisältävää rokotetta, jonka HA oli peräisin joko A/Vietnam/1194/2004-kannasta tai Indonesia/5/2005-kannasta. Rokotus annettiin kuuden kuukauden kuluttua siitä, kun alustavana rokotuksena oli annettu yksi tai kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Alustavat rokotukset oli annettu päivänä 0 tai päivinä 0 ja 21. Anti-HA-vasteet olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	A/Vietnam-vaste 21 päivää A/Vietnam-tehosteannoksen jälkeen N=46		A/Indonesia-vaste 21 päivää A/Indonesia-tehosteannoksen jälkeen N=49	
	Yhden alustavan annoksen jälkeen	Kahden alustavan annoksen jälkeen	Yhden alustavan annoksen jälkeen	Kahden alustavan annoksen jälkeen
Suojaava vasta-ainetaso ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Tehosteannoksen serokonversio-frekvenssi ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Tehosteannoksen kerroin ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Tehosteannoksen serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetaso titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seroposiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ tehostekerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Riippumatta siitä, oliko yksi tai kaksi alustavaa rokotusannosta annettu kuusi kuukautta aikaisemmin, suojaavat vasta-ainetasot A/Indonesia-kantaa vastaan olivat > 80 %, kun annos sisälsi AS03-

adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Suojaava vasta-ainetaso A/Vietnam-kantaa vastaan oli > 90 %, kun annos sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat kaikilla koehenkilöillä vähintään 1:80 kumpaakin kantaa vastaan riippumatta siitä, mitä kantaa rokotteen sisältämä HA edusti ja riippumatta siitä, montako alustavaa annosta koehenkilö oli saanut.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-015) 39 koehenkilöä, jotka olivat 18-60-vuotiaita, sai annoksen rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Tämä tehosterokotus annettiin 14 kuukauden kuluttua siitä, kun he olivat saaneet kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Nämä alustavat rokotukset annettiin päivinä 0 ja 21. Suojaavat vasta-ainetasot A/Indonesia-kantaa vastaan olivat 92 %:lla päivänä 21 ja 69,2 %:lla päivänä 180 rokoteannoksen jälkeen.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-038) 387 koehenkilöä, jotka olivat 18-60-vuotiaita, sai yhden annoksen rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Tämä tehosteannos annettiin 36 kuukauden kuluttua siitä, kun he olivat saaneet kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi kaksi annosta A/Vietnam/1194/2004-kantaa. Suojaava vasta-ainetaso, tehosteannoksen serokonversiofrekvenssi ja tehostekerroin A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan 21 päivän kuluttua tehosteannoksesta olivat 100 %, 99,7 % ja 123,8.

Iäkkäämmät aikuiset (> 60-vuotiaat)

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-010) 297 yli 60-vuotiasta tutkittavaa (ryhmitelty 61-70-vuotiaisiin, 71-80-vuotiaisiin ja > 80-vuotiaisiin) sai päivinä 0 ja 21 joko kerta-annoksen tai kaksinkertaisen annoksen rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta. Päivänä 42 anti-HA-vasta-ainevasteet olivat seuraavanlaiset:

anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle (päivä 42)					
	61-70-vuotiaat		71-80-vuotiaat		> 80-vuotiaat	
	Kerta-annos N = 91	Kaksinkertainen annos N = 92	Kerta-annos N = 48	Kaksinkertainen annos N = 43	Kerta-annos N = 13	Kaksinkertainen annos N = 10
Suojaava vasta-ainetaso ¹	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Serokonversiofrekvenssi ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Serokonversiokerroin ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) -titteri oli $\geq 1:40$

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetaso titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seroposiitivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi

³ Serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde

Vaikka kahdella kerta-annoksella AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävää rokotetta saavutettiin riittävä immuunivaste päivänä 42, kahden kaksinkertaisen rokoteannoksen jälkeen todettiin suurempi vaste.

Hyvin rajalliset tiedot seronegatiivisista > 80-vuotiaista tutkittavista (N = 5) osoittivat, että kaksi kerta-annosta AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin

olevaa HA:ta sisältävää rokotetta ei tuottanut suojaavaa vasta-ainetasoa yhdellekään tutkittavalle. Suojaava vasta-ainetaso saavutettiin kuitenkin 75 %:lla päivänä 42, kun tutkittaville annettiin kaksi kaksinkertaista rokoteannosta.

D-Pan-H5N1-010-tutkimuksen tutkittavia seurattiin immunivasteen säilymisen osalta. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua rokotuksesta olivat seuraavanlaiset:

anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004 -kannalle					
	6 kuukautta rokotuksesta		12 kuukautta rokotuksesta		24 kuukautta rokotuksesta	
	Kerta-annos (N = 140)	Kaksinkertainen annos (N = 131)	Kerta-annos (N = 86)	Kaksinkertainen annos (N = 81)	Kerta-annos (N = 86)	Kaksinkertainen annos (N = 81)
Suojaava vasta-ainetaso ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) -titteri oli $\geq 1:40$

Lisäksi neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa päivinä 0–42 nelinkertaistuivat 44,8 %:lla kerta-annoksen ryhmässä ja 56,1 %:lla kaksinkertaisen annoksen ryhmässä. Titteri oli päivänä 42 vähintään 1:80 vastaavasti 96,6 %:lla ja 100 %:lla tutkittavista.

Neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat seuraavanlaiset 12 ja 24 kuukauden kuluttua rokotuksesta:

Neutraloivat vasta-aineet seerumissa	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle			
	12 kuukautta rokotuksesta		24 kuukautta rokotuksesta	
	Kerta-annos N = 51	Kaksinkertainen annos N = 54	Kerta-annos N = 49	Kaksinkertainen annos N = 54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonversiofrekvenssi ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
$\geq 1:80$ ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹ Geometric Mean Titre

² Seerumin neutraloivien vasta-aineiden titterin nelinkertaistuminen

³ % tutkittavista, joilla saavutettu seerumin neutraloivien vasta-aineiden titteri oli vähintään 1:80

Kun 297:lle yli 60-vuotiaalle tutkittavalle annettiin kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 -kannasta peräisin olevaa HA:ta, suojaava anti-HA-vasta-ainetaso ja serokonversiofrekvenssi A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan oli 23 % ja serokonversiokerroin oli 2,7 päivänä 42. Neutraloivien vasta-aineiden titterit tutkittiin 87 tutkittavalta. Titteri oli 87 %:lla vähintään 1:40 ja 67 %:lla vähintään 1:80.

Kerta-annoksen saaneilla D-Pan-H5N1-010-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin anti-HA-vasta-aineiden säilymistä A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan. Suojaava vasta-ainetaso saavutettiin 12 kuukauden kuluttua 16,3 %:lla ja 24 kuukauden kuluttua 4,7 %:lla tutkittavista. Neutraloivien vasta-aineiden serokonversiofrekvenssit A/Indonesia/5/2005 -kantaa vastaan olivat 12 kuukauden kuluttua 15,7 % ja 24 kuukauden kuluttua 12,2 %. Neutraloivien vasta-aineiden titteri $> 1:80$ saavutettiin 12 kuukauden kuluttua 54,9 %:lla tutkittavista ja 24 kuukauden kuluttua 44,9 %:lla tutkittavista.

Pediatriset potilaat (ikä 6 kk – < 18 v)

6 – < 36 kuukauden ikäiset lapset

Kliinisessä Q-Pan-H5N1-023 -tutkimuksessa 37 lapselle (ikä 6 – < 36 kk) annettiin kaksi 0,125 ml:n annosta A/Indonesia/2005 H5N1-kantaa sisältävää rokotetta päivinä 0 ja 21.

Serokonversiofrekvenssit koskien anti-HA-immuunivastetta homologista (A/Indonesia/05/2005) kantaa vastaan päivänä 42 (21 päivän kuluttua toisesta annoksesta) olivat kyseisessä ikäryhmässä seuraavanlaiset:

anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/05/2005-kannalle (0,125 ml)
	21 päivän kuluttua toisesta annoksesta (päivä 42) N ¹ = 33
Serokonversiofrekvenssi ²	100 %
Serokonversiokerroin ³	168,2

¹ Tutkimussuunnitelman mukainen (ATP) immunogeenisuuskohortti

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi

³ Serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen resiprokaalisen HI-titterin ja rokotusta edeltävän (päivä 0) resiprokaalisen HI-titterin suhde

Kun 6 – < 36 kuukauden ikäisille lapsille annettiin 0,125 ml:n annos (Q-Pan-H5N1-023), A/Indonesia/05/2005-kannalle rokotevasteen saavuttaneiden osuus oli 100 % (N = 31), heterologiselle A/Vietnam/1194/2004-kannalle rokotevasteen saavuttaneiden osuus 96,9 % (N = 32) ja heterologiselle A/duck/Bangladesh/19097/2013-kannalle rokotevasteen saavuttaneiden osuus 96,9 % (N = 32).

Q-Pan-H5N1-023-tutkimuksen tutkittavilta seurattiin anti-HA-immuunivasteen säilymistä homologista A/Indonesia/05/2005-kantaa vastaan ja heterologisia A/duck/Bangladesh/19097-, A/Vietnam/1194/2004- ja A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014-kantoja vastaan 12 kuukauden kuluttua. Serokonversiofrekvenssit 6 – < 36 kuukauden ikäisillä lapsilla 12 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta olivat seuraavanlaiset:

anti-HA-vasta-aine	0,125 ml			
	Immuunivaste A/Indonesia/05/2005-kannalle	Immuunivaste A/duck/Bangladesh/19097/2013-kannalle	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle	Immuunivaste A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014-kannalle
	12 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta N ¹ = 33	12 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta N ¹ = 29	12 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta N ¹ = 29	12 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta N ¹ = 29
Serokonversiofrekvenssi ²	78,8 %	20,7 %	27,6 %	0 %

¹ Tutkimussuunnitelman mukainen (ATP) immunogeenisuuskohortti päivänä 385 (säilyminen)

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi

Q-PAN-H5N1-023-tutkimuksessa annettiin perusrokotuksena kaksi 0,125 ml:n annosta A/Indonesia/2005 (H5N1) -kantaa sisältävää rokotetta ja sen jälkeen yksi tehosteannos samaa Q-H5N1-rokotetta kuukauden 12 kohdalla. Anti-HA-immuunivaste A/Indonesia/05/2005-kantaa vastaan arvioitiin 7 päivän kuluttua tehosteannoksesta. Serokonversiofrekvenssit olivat seuraavanlaiset:

anti-HA-vasta-aine	0,125 ml
--------------------	----------

	Immuunivaste A/Indonesia/05/2005- kannalle	Immuunivaste A/duck/Banglad esh/19097/2013- kannalle	Immuunivaste A/Vietnam/1194/200 4-kannalle	Immuunivaste A/gyrfalcon/Washi ngton/41088-6/201 4-kannalle
	7 päivän kuluttua tehosteannoksesta N ¹ = 33	7 päivän kuluttua tehosteannokses ta N ¹ = 29	7 päivän kuluttua tehosteannoksesta N ¹ = 29	7 päivän kuluttua tehosteannoksesta N ¹ = 29
Sero- konversio- frekvenssi ²	100 %	100 %	100 %	51,7 %

¹ Tutkimussuunnitelman mukainen (ATP) immunogeenisuuskohtori päivänä 392 tehosteannoksen jälkeen

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi

36 kuukauden – < 18 vuoden ikäiset lapset

Kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-032) 312 lapselle (ikä 3 – < 18 v) annettiin kaksi 0,25 ml:n annosta A/Indonesia/2005 H5N1-kantaa sisältävää rokotetta päivinä 0 ja 21. Jäljempänä esitetyt tulokset koskevat ryhmää, jonka tutkittavat saivat 2 annosta (päivä 0, päivä 21) H5N1 Indonesia -kantaa sisältävää rokotetta ja 1 tehosteannoksen (päivä 182) H5N1 Turkey -kantaa sisältävää rokotetta (1,9 mikrog HA + AS03_B), 1 annoksen (päivä 364) Havrix-valmistetta. Serokonversiofrekvenssinä ilmoitetut immuunivasteet homologista kantaa vastaan olivat 21 päivän kuluttua toisesta annoksesta (päivä 42) seuraavanlaiset:

anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/05/2005-kannalle		Immuunivaste A/Turkey/01/2005-kannalle	
	21 päivän kuluttua toisesta annoksesta N ¹ = 155		21 päivän kuluttua toisesta annoksesta N ¹ = 155	
	3 – < 10 v N ² = 79	10 – < 18 v N ² = 76	3 – < 10 v N ² = 79	10 – < 18 v N ² = 76
Serokonversiofrekvenssi ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Serokonversiokerroin ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹ Päivän 42 ATP-immunogeenisuuskohtori

² Päivän 42 ikäryhmäkohtainen ATP-immunogeenisuuskohtori

³ Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi

⁴ Serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen resiprokaalisen HI-titterin ja rokotusta edeltävän (päivä 0) resiprokaalisen HI-titterin suhde

D-Pan-H5N1-032-tutkimuksen tutkittavilta seurattiin immuunivasteen säilymistä homologista A/Indonesia/05/2005-kantaa vastaan ja heterologista A/Turkey/01/2005-kantaa vastaan 6 kuukauden kuluttua. Päivänä 182 serokonversiofrekvenssit 3 – < 18 vuoden ikäisillä lapsilla olivat seuraavanlaiset:

anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/05/2005-kannalle		Immuunivaste A/Turkey/01/2005-kannalle	
	0, 21 päivän rokotusaikataulu		0, 21 päivän rokotusaikataulu	
	Päivä 182 N ¹ = 155		Päivä 182 N ¹ = 155	
	3 – < 10 v N ² = 79	10 – < 18 v N ² = 76	3 – < 10 v N ² = 79	10 – < 18 v N ² = 76

Serokonversiofrekvenssi ³	83,5 %	73,7 %	55,7 %	40,8 %
Serokonversiokerroin ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹ Päivän 42 ATP-immunogeenisuuskohortti

² Päivän 42 ikäryhmäkohtainen ATP-immunogeenisuuskohortti

³ Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seroposiitiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi

⁴ Serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen resiprokaalisen HI-titterin ja rokotusta edeltävän (päivä 0) resiprokaalisen HI-titterin suhde

Lapsille (3 – < 18 vuotta), joille oli annettu perusrrokotuksena kaksi 0,25 ml:n annosta A/Indonesia/2005 (H5N1) -kantaa sisältävää rokitetta, annettiin kuukauden 6 kohdalla yksi tehosteannos A/Turkey/2005/HA-kantaa sisältävää D-H5N1-rokotetta (D-PAN-H5N1-032). Tehosteannoksen jälkeistä vasta-aineimmunogeenisuutta A/Indonesia/05/2005-kantaa vastaan arvioitiin 10 päivän kuluttua (päivä 192) ja vasta-aineiden säilymistä 6 kuukauden kuluttua (päivä 364) tehosteannoksesta. Serokonversiofrekvenssit ja serokonversiokerroimet olivat kyseisinä ajankohtina seuraavanlaiset:

anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/05/2005-kannalle ¹	
	Päivä 192 N ¹ = 127	
	3 – < 10 v N ² = 68	10 – < 18 v N ² = 59
Serokonversiofrekvenssi ⁵	100 %	100 %
Serokonversiokerroin ⁶	142,6	94,4
	Päivä 364 N ³ = 151	
	3 – < 10 v N ⁴ = 79	10 – < 18 v N ⁴ = 72
Serokonversiofrekvenssi ⁵	100 %	100 %
Serokonversiokerroin ⁶	42,4	30,4

¹ Kuukauden 6 ATP-immunogeenisuuskohortti

² Kuukauden 6 ikäryhmäkohtainen ATP-immunogeenisuuskohortti

³ Kuukauden 12 ATP-immunogeenisuuskohortti

⁴ Kuukauden 12 ikäryhmäkohtainen ATP-immunogeenisuuskohortti

⁵ Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seroposiitiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi

⁶ Serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen resiprokaalisen HI-titterin ja rokotusta edeltävän (päivä 0) resiprokaalisen HI-titterin suhde

Samankaltaisia perusrrokotuksen jälkeisiä immunogeenisuustuloksia saatiin kliinisestä tutkimuksesta (D-PAN-H5N1-009), joka toteutettiin 102 lapsella (3 – 5-vuotiailla ja 6 – 9-vuotiailla). Tutkittavat saivat kaksi 0,25 ml:n annosta A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävää Adjupanrix-rokotetta. Tutkimuksessa arvioitiin myös säilyvyyttä homologista A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan 24 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen. Kuukauden 24 kohdalla serokonversiofrekvenssi oli 3 – 5-vuotiailla 38,3 % ja 6 – 9-vuotiailla 22,9 %. Myös ristiin reagoivia vasta-ainevasteita heterologista A/Indonesia/05/2005-kantaa vastaan havaittiin, ja vaikka heikkenemistä tapahtui, vasteet säilyivät 24 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Tiedot ei-kliinisistä tutkimuksista

Kykyä aikaansaada suoja rokotteen homologisia ja heterologisia kantoja vastaan tutkittiin ei-kliinisesti altistamistutkimuksissa freteillä.

Fretit jaettiin neljään ryhmään, joissa oli kuusi eläintä kussakin ryhmässä. Fretit immunisoitiin antamalla AS03 adjuvanttia sisältävä rokotte lihakseen. Rokotteen HA oli peräisin H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14)-kannasta. Homologisessa altistumistutkimuksessa eläimille annettiin 15, 5, 1,7 tai 0,6 mikrogramman HA-annoksia ja heterologisessa altistumistutkimuksessa eläimille annettiin 15, 7,5, 3,8 tai 1,75 mikrogramman HA-annoksia. Kontrolliryhmät saivat pelkkää adjuvanttia, ilman adjuvanttia olevaa rokotetta (15 mikrog HA) tai fosfaattipuskuria sisältävää suolaliuosta. Fretit rokotettiin päivinä 0 ja 21 ja altistettiin intratrakeaalisesti päivänä 49 tappavalla annoksella H5N1/A/Vietnam/1194/04-virusta tai heterologista H5N1/A/Indonesia/5/05-virusta. Adjuvanttia sisältävää rokotetta saaneista eläimistä 87 % ja vastaavasti 96 % kestivät tappavan annoksen homologista tai heterologista virusta. Rokotetuilla eläimillä viruksen erittymistä ylähengitysteihin havaittiin vähemmän kuin kontrolleilla, mikä viittaa virustransmission pienentyneeseen riskiin. Ilman adjuvanttia olevaa rokotetta saaneet eläimet ja pelkkää adjuvanttia saaneet kontrolliryhmän eläimet kuolivat tai lopetettiin kolme tai neljä päivää altistumisen jälkeen, sillä ne olivat kuolemaisillaan.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja tieteellisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteen veto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, naaraan fertiiliteetin, alkio-sikiö -kehityksen ja postnataalivaiheen tutkimuksiin (imetyksen loppuun asti).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suspensiota sisältävä injektioipullo:

Polysorbaatti 80
Oktoksynoli 10
Tiomersaali
Natriumkloridi (NaCl)
Dinatriumvetyfosfaatti (Na₂HPO₄)
Kaliumdivetyfosfaatti (KH₂PO₄)
Kaliumkloridi (KCl)
Magnesiumkloridi (MgCl₂)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Emulsiota sisältävä injektioipullo:

Natriumkloridi (NaCl)
Dinatriumvetyfosfaatti (Na₂HPO₄)
Kaliumdivetyfosfaatti (KH₂PO₄)
Kaliumkloridi (KCl)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Kemialliset ja fysikaaliset säilyvyystutkimukset ovat osoittaneet, että käyttövalmis emulsio säilyy 24 tuntia 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C:ssa).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Katso käyttökuntoon saattamisen jälkeiset säilytysohjeet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi pakkaus sisältää:

- Yhden pakkauksen, jossa 50 injektiopulloa (tyypin I lasia), joissa 2,5 ml suspensiota. Korkki (butyylikumia).
- Kaksi pakkausta, joissa 25 injektiopulloa (tyypin I lasia), joissa 2,5 ml emulsiota. Korkki (butyylikumia).

Kun sekoitetaan 1 suspensiota sisältävä injektiopullo (2,5 ml) ja 1 emulsiota sisältävä injektiopullo (2,5 ml) keskenään, saadaan 10 annosta rokotetta (5 ml).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Adjupanrix-valmiste käsittää kaksi säiliötä:

Suspensio: moniannosinjektiopullo, jossa on antigeenia

Emulsio: moniannosinjektiopullo, jossa on adjuvanttia.

Komponentit on sekoitettava keskenään ennen rokottamista.

Käsittelyohjeet (sekoittaminen) ja rokotteen antaminen:

1. Ennen sekoittamista emulsion (adjuvanttia) ja suspension (antigeeni) on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ja kumpaakin injektiopulloa on ravistettava. Molempia on tarkastettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa sekoittaa, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).
2. Rokote sekoitetaan vetämällä adjuvanttia sisältävän injektiopullon koko sisältö 5 ml:n ruiskuun ja lisäämällä se antigeenia sisältävään injektiopulloon. On suositeltavaa käyttää 23-G neulaa. 21-G neulaa voidaan kuitenkin käyttää, jos 23-G neulaa ei ole saatavilla. Adjuvanttia sisältävää injektiopulloa on pidettävä ylösalaisin, jotta sisältö saadaan kokonaan vedetyksi ruiskuun.
3. Kun adjuvantti on lisätty antigeeniin, seosta on ravistettava hyvin. Sekoitettu rokote on melkein valkoinen tai kellertävä, homogeeninen, maitomainen, nestemäinen emulsio. Rokotetta ei saa antaa, jos havaitaan muita muutoksia.
4. Sekoittamisen jälkeen Adjupanrix-injektiopullon tilavuus on vähintään 5 ml. Rokote tulee antaa annostussuosituksen mukaan (ks. kohta 4.2).
5. Injektiopulloa tulee ravistaa ennen jokaista antokertaa. Injektiopullo on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten

varalta. Rokotetta ei saa antaa, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).

6. Jokainen rokoteannos (0,5 ml, 0,25 ml tai 0,125 ml) vedetään asianmukaisella asteikolla varustettuun ruiskuun ennen injektiota. Rokote annetaan lihakseen. On suositeltavaa käyttää neulaa, jonka maksimikoko on 23-G.
7. Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Sekoitettua rokotetta voidaan säilyttää joko jääkaapissa (2 – 8°C:ssa) tai huoneenlämmössä alle 25°C:ssa. Jääkaapissa säilytetyn rokotteen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ennen kuin annoksia vedetään ruiskuun.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/578/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.10.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.7.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of the SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
01069 Dresden
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

Adjuvanrix-valmistetta voi markkinoida vain, kun WHO/EU on virallisesti julistanut influenssapandemian sillä ehdolla, että myyntiluvan haltija ottaa virallisen pandemisen viruskannan huomioon.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EY 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Pandemiatilanteen ulkopuolella määräaikaisten turvallisuuskatsausten suhteen noudatetaan normaalia säännöllisyyttä ja muotoa. Katsauksissa tulee erityisesti kiinnittää huomiota niihin haittavaikutuksiin, jotka ovat erityisen huomion kohteena (AESI) sekä adjuvanttien aiheuttamiin haittavaikutuksiin. Katsauksissa tulee olla tietoja meneillään olevista tutkimuksista, soveltuvin osin varsinaisesta käytöstä, pandemiavalmiusrokotteen kannoista ja mikä tahansa turvallisuustieto, joka liittyy adjuvanttiin.

Jotta Adjuvanrix-valmisteen turvallisuusprofiilia voidaan seurata tehokkaasti virallisesti julistetun H5N1-influenssapandemian aikana, GSK Biologicals laatii kuukausittain yksinkertaistetut määräaikaiset turvallisuuskatsaukset sekä yhteenvedon rokotteen jakelusta pandemiainfluenssarokotteiden lääketurvasuunnitelmia koskevien CHMP:n suositusten mukaisesti (EMA/359381/2009). Turvallisuuskatsausten valmistelu ja toimitus kuvataan jäljempänä.

Yksinkertaistetun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen tavoitteet

CHMP:n määrittelemät yksinkertaistetun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen tavoitteet ovat seuraavat:

- ilmoittaa lääkevalvontaviranomaisille haittatapahtumailmoituksista, jotka on vastaanotettu ennalta määritellyn ajanjakson aikana ja joilla voi olla suurimmat vaikutukset hyöty-haittasapainoon pandemian aikana
- kiinnittää huomio alustaviin turvallisuusriskeihin ja priorisoida ne asianmukaisella aikavälillä tehtävää tarkempaa arviointia varten.

Toimitusfrekvenssi

- Kello käynnistetään ensimmäistä rokote-erän toimitusta seuraavana maanantaina.
- Ensimmäinen ”data-lock-point” on 28 päivää myöhemmin.
- Katsaus toimitetaan viimeistään päivänä 43 (15 päivän kuluttua data-lock-point-ajankohdasta) Euroopan lääkeviraston (EMA) kanssa sovitun mukaisesti H1N1-influenssapandemian aikana, sillä päivä 14 data-lock-point-ajankohdan jälkeen on aina sunnuntai.
- Katsaukset toimitetaan kuukausittain pandemian ensimmäisten 6 kuukauden aikana.
- GSK Biologicals ja (Co)-Raportoija arvioivat periodia 6 kuukauden välein.

Yksinkertaistetun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen formaatti

Katsaus sisältää seuraavat taulukot, joissa on kerätty yhteen seuraavat tiedot (käytettävä CHMP:n suosittelemaa formaattia [EMA/359381/2009] seuraavassa järjestyksessä):

1. Yhteenveto kaikista spontaaneista raporteista maittain, jäseneltynä raportin tyyppin (lääketieteellisesti arvioitu tai ei-lääketieteellisesti arvioitu) mukaan, vakavuuden mukaan, katsauksen periodin mukaan sekä kumulatiivisesti.
2. Yhteenveto kaikista spontaanisti raportoiduista haittatapahtumista elinjärjestelmän mukaan (SOC), ”High Level Term”in mukaan (HLT) ja ”Preferred Term”in (PT) mukaan sekä jaoteltuna haittavaikutusraportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti vahvistettu). Yhteenvedosta tulee ilmetä kuolemaan johtaneet tapaukset. Tiedot esitetään katsauksen periodin mukaan sekä kumulatiivisesti.
3. Haittavaikutukset, jotka ovat erityisen huomion kohteena (AESI) jaotellaan raportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti vahvistettu). AESIt määritellään seuraavasti:

- | | |
|-----------------------------|---|
| - Neuriitti | PT ”Neuriitti” |
| - Kouristukset | rajattu vakioitu MedDRA-hakulauseke (SMQ)
”Kouristukset” |
| - Anafylaksi | rajattu SMQ ”Anafylaktinen reaktio” ja rajattu SMQ
”Angioedeema” |
| - Enkefaliitti | rajattu SMQ ”Ei-tulehdusperäinen enkefaliitti” |
| - Vaskuliitti | rajattu SMQ ”Vaskuliitti” |
| - Guillan-Barrén oireyhtymä | rajattu SMQ ”Guillan-Barrén oireyhtymä” (PT:t
”Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva
polyradikuloneuropatia” ja ”Demyelinoiva polyneuropatia”
taulukoidaan ”Demyelinaatio”-kategoriaan). |
| - Demyelinaatio | rajattu SMQ ”Demyelinaatio” (koska GBS luetaan mukaan
tähän SMQ:hun tapausten lukumäärässä tulee olemaan
päällekkäisyyttä näiden kahden kategorian osalta) |
| - Bell’in pareesi | PT ”Bellin pareesi” |
| - Narkolepsia | PT ”Narkolepsia”; SMQ ”Kouristukset”, SMQ ”Yleistyneet
kouristuskohdaukset immunisaation jälkeen”, SMQ
”Immuunivälitteiset/autoimmuunisairaudet” |

- Autoimmuunihepatiitti PT ”Autoimmuunihepatiitti”, SMQ ”Immuunivälitteiset autoimmuunisairaudet”
 - Kohonneet maksaentsyymipitoisuudet PT ”Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen”, SMQ ”Maksaan liittyvät tutkimukset, oireet ja löydökset”
 - Mahdolliset immuunivälitteiset sairaudet GSKMQ_pIMD
4. Vakavat, ei-listatut haittavaikutukset (SOC, HLT, PT) jaoteltuna raportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti vahvistettu). Tiedot esitetään katsauksen periodin mukaan sekä kumulatiivisesti.
 5. Kaikki spontaanisti raportoidut haittavaikutukset iän mukaan, SOCin, HLT:n ja PT:n mukaan, jaoteltuna raportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti vahvistettu). Tiedot esitetään katsauksen periodin mukaan sekä kumulatiivisesti. Seuraavia ikäryhmiä käytetään: < 2-vuotiaat, 2-8-vuotiaat, ≥ 9-vuotiaat ja ikä tuntematon.
 6. Kaikki spontaanisti raportoidut haittavaikutukset (SOC, HLT, PT) raskaana olevilla naisilla jaoteltuna raportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti vahvistettu). Tiedot esitetään katsauksen periodin mukaan sekä kumulatiivisesti.

Seuraavia periaatteita noudatetaan katsausta laatiessa:

- Määräaikaisten turvallisuuskatsausten taulukko 1 laaditaan raporttien lukumäärän mukaan, kun taas kaikki muut taulukot laaditaan vaikutusten lukumäärän mukaan (esitetään PT-tasolla, SOC:n ja HLT:n mukaan).
- Kaikki taulukot laaditaan generisen tiedon mukaan – ei tuotekohtaisen tiedon mukaan. Tämä perustuu oletukseen, että huomattavassa osuudessa tapauksista ei ilmoiteta valmisteen nimeä. Tuotekohtaiset tiedot arvioidaan signaalien arvioinnin yhteydessä.
- ”Kumulatiivinen” tarkoittaa kaikkia rokotteen käytön aloittamisen jälkeen ilmenneitä haittatapahtumia.
- Kaikki ei-lääketieteellisesti vahvistetut tapahtumat ovat niitä, jotka on viety GSK:n maailmanlaajuiseen kliinisen turvallisuuden tietokantaan (ARGUS) ennen data lock-point-päivämäärää. Tämän ulkopuolelle jäävät tapahtumat raportoidaan seuraavissa määräaikaissä turvallisuuksatsauksissa.
- ”Vakava” viittaa lopputuloksiin perustuvien viranomaiskriteereiden mukaan arvioituun vakavuuteen; tätä määritelmää käytetään kaikissa taulukoissa.
- Kuolemaan johtaneita tapauksia koskevat CIOMS I -lomakkeet ja GBS-ilmoitukset toimitetaan liitteinä.

Katsauksessa on lyhyt yhteenveto, jossa ilmoitetaan viimeisimmän yksinkertaistetun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen jälkeen ilmaantuneiden uusien haittatapahtumailmoitusten kokonaismäärä, tuodaan esille validoidut signaalit ja huolestumista aiheuttavat tilanteet, priorisoidaan arvioitavat signaalit (jos signaaleja on useita) ja annetaan asianmukaiset määräajat täydellisen signaalien arviointiraportin toimittamiselle.

Raskaana olevilla naisilla ilmenneistä signaaleista tehdään taulukkomuotoinen yhteenveto, joka sisältää seuraavat tiedot: gestatioikä rokotushetkellä, gestatioikä haittatapahtuman ilmaantumishetkellä, haittatapahtuma ja lopputulos.

Rokotteen jakelua koskeva raportti

Rokotteen jakelua koskeva koontiraportti toimitetaan, jotta turvallisuusraportista saadaan oikea käsitys. Raportista käy ilmi, montako rokoteannosta on jaettu

- i) EU-jäsenvaltioissa raportin periodin aikana eränumeroittain
- ii) EU-jäsenvaltioissa kumulatiivisesti ja
- iii) muissa maissa

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Pandemiatilanteessa, myyntiluvan hakija kerää kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevaa tietoa pandemiarokotteesta ja toimittaa tiedot CHMP:lle arvioitavaksi	Riippuu rokotteen käyttöönotosta, kun ensimmäinen pandemia on julistettu
Pandemiatilanteessa myyntiluvan hakija tekee prospektiivisen kohortti-tutkimuksen, siten kuin lääketurvatoimintasuunnitelmassa on sovittu.	Riippuu rokotteen käyttöönotosta, kun ensimmäinen pandemia on julistettu

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAKKAUS: 1 PAKKAUS, JOSSA 50 SUSPENSIOITA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA JA
2 PAKKAUSTA, JOISSA 25 EMULSIOTA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adjuvanrix suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio
Pandemiainfluenssarokote (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Sekoittamisen jälkeen 1 annos (0,5 ml) sisältää:

Inaktivoitua, pilkottua influenssavirusta, joka sisältää antigeenia seuraavasta viruskannasta

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kaltainen kanta (NIBRG-14) 3,75 mikrogrammaa*

AS03 adjuvanttia, joka sisältää skvaleenia; DL-alfa-tokoferolia ja polysorbaatti 80:tä.

* hemagglutiniini

3. LUETTELO APUAINEISTA

Polysorbaatti 80
Oktoksynol 10
Tiomersaali
Natriumkloridi (Na Cl)
Dinatriumvetyfosfaatti (Na₂HPO₄)
Kaliumdivetyfosfaatti (KH₂PO₄)
Kaliumkloridi (KCl)
Magnesiumkloridi (MgCl₂)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio

50 injektiopulloa: suspensio (antigeeni)

50 injektiopulloa: emulsio (adjuvantti)

Kun sekoitetaan 1 suspensiota sisältävä injektiopullo (2,5 ml) ja 1 emulsiota sisältävä injektiopullo (2,5 ml) keskenään, saadaan **10 annosta** rokotetta à 0,5 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen
Ravistettava ennen käyttöä
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUU ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suspensio ja emulsio sekoitetaan keskenään ennen injektion antamista

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä paikallisten vaatimusten mukaisesti

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/578/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAKKAUS, JOSSA 50 SUSPENSIOITA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adjupanrix suspensio injektionestettä varten, emulsio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Inaktivoitu, pilkottu influenssavirus sisältää antigeenia* seuraavasta viruskannasta vastaten
3,75 mikrogrammaa hemagglutiniinia/annos:

* Antigeeni: A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kaltainen kanta (NIBRG-14)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Polysorbaatti 80

Oktoksynol 10

Tiomersaali

Natriumkloridi

Dinatriumvetyfosfaatti

Kaliumdivetyfosfaatti

Kaliumkloridi

Magnesiumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Antigeeni-suspensio injektionestettä varten

50 injektiopulloa: suspensio

2,5 ml per injektiopullo

Adjuvantti-emulsion kanssa sekoittamisen jälkeen: **10 annosta** á 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen

Ravistettava ennen käyttöä

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suspensio on sekoitettava yksinomaan adjuvantti-emulsion kanssa ennen injektiota.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GSK Biologicals Rixensart, Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/578/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAKKAUS, JOSSA 25 EMULSIOTA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adjupanrix emulsio injektioestettä varten, emulsio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Sisältö: AS03 adjuvantti, joka sisältää skvaleenia (10,69 milligrammaa); DL-alfa-tokoferolia (11,86 milligrammaa) ja polysorbaatti 80:tä (4,86 milligrammaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Natriumkloridi
Dinatriumvetyfosfaatti
Kaliumdivetyfosfaatti
Kaliumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Adjuvantti: emulsio, injektioestettä varten
25 injektiopulloa: emulsio
2,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen
Ravistettava ennen käyttöä
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Emulsio on sekoitettava yksinomaan antigeeni-suspensionkanssa ennen injektiota.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GSK Biologicals, Rixensart, Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/578/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
SUSPENSIOTA SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Antigeeni-suspensio
Adjupanrix-valmistetta varten
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kaltainen kanta (NIBRG-14)
I.M.

2. ANTOTAPA

Sekoitetaan adjuvantti-emulsion kanssa ennen injeksiota

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Sekoittamisen jälkeen: Käytä 24 tunnin sisällä. Älä säilytä yli 25 °C:ssa.
Sekoittamisen päivämäärä ja aika:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml
Adjuvantti-emulsion kanssa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 10 annosta á 0,5 ml

6. MUUTA

Säilytä (+2 - +8°C:ssa), ei saa jäätyä, säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
EMULSIOTA SISÄLTÄVÄ INEJKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Adjuvantti-emulsio
Adjupanrix-valmistetta varten
I.M.

2. ANTOTAPA

Sekoitetaan antigeeni-suspension kanssa ennen injeksiota

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

Säilytä (+2 - +8°C:ssa), ei saa jäätymä, säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Adjupanrix suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio
Pandemiainfluenssarokote (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Adjupanrix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Adjupanrix-valmistetta
3. Miten Adjupanrix-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Adjupanrix-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Adjupanrix on ja mihin sitä käytetään

Mitä Adjupanrix on ja mihin sitä käytetään

Adjupanrix on rokote, jota käytetään influenssan ennaltaehkäisyyn virallisesti julistetussa pandemiatilanteessa.

Pandemiainfluenssa on influenssa, joka esiintyy ajoittain. Pandemiainfluenssojen välillä voi olla vähemmän kuin 10 vuotta tai useita 10 vuosisa. Pandemiainfluenssa leviää nopeasti ympäri maailmaa. Pandemiainfluenssan merkit ovat samanlaiset kuin tavallisen influenssan merkit, mutta ne voivat olla vakavammat.

Miten Adjupanrix toimii

Rokotuksen jälkeen henkilön elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä (immuunijärjestelmä) muodostaa omaa vasta-ainetta tautia vastaan. Mikään rokotteen aineosa ei pysty aiheuttamaan influenssaa.

Kuten kaikilla rokotteilla, rokotus ei ehkä suojaa kaikkia rokotettuja infektiolta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Adjupanrix-valmistetta

Adjupanrix-valmistetta ei saa antaa:

- Jos sinulla on aiemmin ollut äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio jollekin tämän rokotteen aineosalle (lueteltu kohdassa 6) tai jollekin jäämäaineelle, joita voi olla hyvin pieniä määriä, kuten: kananmunan ja kananpojan proteiinille, ovalbumiinille, formaldehydille, gentamysiinisulfaatile (antibiootti) tai natriumdeoksikolaatile.
 - Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.
 - Pandemiatilanteessa rokote voidaan kuitenkin antaa sinulle edellyttäen, että elvyttäminen on tarvittaessa heti mahdollista, siltä varalta, että saat allergisen reaktion.

Sinun ei pidä saada Adjupanrix-valmistetta, jos jokin yllä mainituista tilanteista koskee sinua.

Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Adjupanrix – valmistetta:

- jos sinulla on aiemmin ollut jokin allerginen reaktio – muu kuin äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio - jollekin Adjupanrix-valmisteen aineosalle (lueteltu kohdassa 6) tai tiomersaalille, kananmunan ja kananpojan proteiinille, ovalbumiinille, formaldehydille, gentamysiinisulfaatile (antibiootti) tai natriumdeoksikolaatile.
- jos sinulla on vaikea infektio, johon liittyy korkea kuume (yli 38 °C). Näissä tapauksissa rokotusta tulee yleensä lykätä kunnes voit paremmin. Lievä infektio, kuten nuhakuume, ei pitäisi olla ongelma, mutta neuvottele ensin lääkärin kanssa. Lääkäri neuvoo, voidaanko sinua rokottaa Adjupanrix-valmisteella.
- jos sinulla on ongelmia immuunijärjestelmän kanssa, sillä rokotteen aikaansaama vaste saattaa silloin jäädä heikoksi.
- jos sinulle tehdään verikoe, jossa selvitetään, ovatko tietyt virukset aiheuttaneet sinulle infektion. Muutaman viikon aikana Adjupanrix rokotuksen jälkeen testitulokset voivat olla virheellisiä. Kerro verikokeita määränneelle lääkärille, että sinut on äskettäin rokotettu Adjupanrix-valmisteella.
- jos sinulla on verenvuoto-ongelma tai jos saat helposti mustelmia.

Pyörtymistä voi esiintyä pistoksena annettavan rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt aikaisemman pistoksena annettavan rokotuksen yhteydessä.

Jos jokin yllä mainituista tilanteista koskee sinua (tai jos olet epävarma), neuvottele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Adjupanrix-valmistetta. Rokotusta ei ehkä suositella tai sitä ehkä lykätään.

Alle 6-vuotiaat lapset

Jos lapsesi saa tätä rokotetta, sinun on hyvä tietää, että haittavaikutukset saattavat voimistua toisen annoksen jälkeen. Erityisesti kuume voi nousta yli 38 °C. Jokaisen annoksen jälkeen suositellaan tästä syystä kuumeen seurantaa, kuten myös toimenpiteitä kuumeen alentamiseksi (kuten parasetamolin tai muiden kuumetta alentavien lääkkeiden antamista).

Muut lääkevalmisteet ja Adjupanrix

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, tai jos olet äskettäin saanut toisen rokotuksen.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos saat hoitoja, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään (esim. kortikosteroidihoitoja tai syöpään annettavaa kemoterapiaa). Adjupanrix-valmiste voidaan kuitenkin antaa, mutta rokotteen aikaansaama vaste voi olla heikko.

Adjupanrix-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti joidenkin muiden rokotteiden kanssa. Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, toinen rokote on annettava toiseen käsivarteeseen. Tässä tilanteessa mikä tahansa haittavaikutus voi olla vakavampi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut haittavaikutukset (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset) voivat vaikuttaa autolla-ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. On parasta seurata Adjupanrix-valmisteen vaikutuksia elimistössäsi ennen kuin ryhdyt näihin aktiviteetteihin.

Adjupanrix sisältää tiomersaalia

Adjupanrix sisältää tiomersaalia säilytysaineena ja on mahdollista, että sinulle voi tulla allerginen reaktio. Kerro lääkärille, jos sinulla tiedetään olevan allergioita.

Adjupanrix sisältää natriumia ja kaliumia

Adjupanrix sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) ja alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton” ja ”kaliumiton”.

3. Miten Adjupanrix-valmistetta annetaan

Aikuiset (ikä vähintään 18 vuotta)

- 18-vuotiaat ja sitä vanhemmat: sinulle annetaan kaksi annosta Adjupanrix-valmistetta (kumpikin annos 0,5 ml). Toinen annos annetaan aikaisintaan kolmen viikon kuluttua ja enintään kahdentoista kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.
- 80-vuotiaat ja sitä vanhemmat: sinulle annetaan mahdollisesti kaksi kaksinkertaista annosta Adjupanrix-valmistetta. Kaksi ensimmäistä annosta annetaan valittuna päivä ja toiset kaksi annosta mieluiten kolmen viikon kuluttua.

6 – alle 36 kuukauden ikäiset lapset

Lapsellesi annetaan kaksi Adjupanrix-annosta (kumpikin annos 0,125 ml; yksi pistos vastaa neljäsosaa aikuisten annoksesta). Ensimmäisen ja toisen annoksen väliin on hyvä jäädä vähintään kolme viikkoa.

36 kuukauden – alle 18 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Lapsellesi annetaan kaksi Adjupanrix-annosta (kumpikin annos 0,25 ml; yksi pistos vastaa puolta aikuisten annoksesta). Ensimmäisen ja toisen annoksen väliin on hyvä jäädä vähintään kolme viikkoa.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Adjupanrix-valmisteen.

- He antavat Adjupanrix-valmisteen injektiona lihakseen.
- Yleensä rokote annetaan olkavarteen.
- Kaksinkertaiset annokset annetaan eri käsivarsiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän rokotteen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmaantua tällä rokotteella.

Allergiset reaktiot

Allergiset reaktiot, jotka voivat johtaa vaaralliseen verenpaineen laskuun, joka puolestaan hoitamattomana saattaa johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä mahdollisuudesta ja heillä on tarvittava ensiapuhoito saatavilla.

Muut haittavaikutukset:

Haittavaikutukset, joita on esiintynyt 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla

Hyvin yleinen: voi esiintyä yli yhdellä henkilöllä 10:stä

- Päänsärky

- Väsymys
- Kipu, punoitus, turvotus tai kovettuma injektiokohdassa
- Kuume
- Lihassärky, nivelkipu

Yleinen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- Kuumotus, kutina tai mustelma injektiokohdassa
- Lisääntynyt hikoilu, vilunväristykset, influenssankaltaiset oireet
- Rauhassten turpoaminen niskassa, kainalokuopassa tai nivuksissa

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- Käsien tai jalkojen pistelyä tai puutumista
- Väsymys
- Huimaus
- Ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi
- Kutina, ihottuma
- Huono olo
- Unettomuus

Haittavaikutukset, joita on esiintynyt 6 – alle 36 kuukauden ikäisillä lapsilla

Hyvin yleinen: voi esiintyä yli yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä

- Ruoansulatuselimistön oireet (kuten ripuli ja oksentelu)
- Ruokahalun heikentyminen
- Uneliaisuus
- Pistoskohdan kipu
- Kuume
- Ärtynisyys/pahantuulisuus

Yleinen: voi esiintyä enintään yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä

- Pistoskohdan punoitus ja turvotus

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta

- Pistoskohdan (kova) kyhmy, rupi, mustelmanmuodostus ja ihottuma
- Kasvojen turvotus
- Ihottuma, mukaan lukien punaiset läiskät
- Nokkosihottuma

Haittavaikutukset, joita on esiintynyt 3 – alle 6 vuoden ikäisillä lapsilla

Hyvin yleinen: voi esiintyä yli yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä

- Ruokahalun heikentyminen
- Uneliaisuus
- Pistoskohdan kipu
- Ärtynisyys/pahantuulisuus

Yleinen: voi esiintyä enintään yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä

- Ruoansulatuselimistön oireet (kuten pahoinvointi, ripuli, oksentelu ja vatsakipu)
- Kuume
- Pistoskohdan punoitus ja turvotus

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta

- Päänsärky
- Ihottuma

- Lihassärky
- Väsymys
- Vilunväristykset
- Pistoskohdan mustelmanmuodostus ja kutina

Haittavaikutukset, joita on esiintynyt 6 – alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla

Hyvin yleinen: voi esiintyä yli yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä

- Päänsärky
- Lihassärky
- Nivelkipu
- Pistoskohdan kipu
- Väsymys

Yleinen: voi esiintyä enintään yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä

- Ruoansulatuselimistön oireet (kuten pahoinvointi, ripuli, oksentelu ja vatsakipu)
- Voimakas hikoilu
- Kuume
- Pistoskohdan punoitus ja turvotus
- Vilunväristykset

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta

- Ruokahalun heikentyminen
- Ärtynisyys/pahantuulisuus
- Uneliaisuus
- Tunnottomuus
- Huimaus
- Pyörtyminen
- Vapina
- Ihottuma
- Ihon haavauma
- Tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys
- Pistoskohdan kutina
- Kainalokipu

3 – 9-vuotiailla lapsilla havaittiin myös seuraavia haittavaikutuksia: mustelmanmuodostus, lihasvärinä ja lisääntynyt hikoilu.

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat ilmenneet AS03-adjuvanttia ja H1N1:ta sisältävällä rokotteella. Niitä voi esiintyä myös Adjupanrix-valmisteella. Jos havaitset jonkun alla esitetyistä haittavaikutuksista, kerro niistä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

- Allergiset reaktiot, jotka voivat johtaa vaaralliseen verenpaineen laskuun, joka puolestaan hoitamattomana saattaa johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä mahdollisuudesta ja heillä on tarvittava ensiapuhoito saatavilla.
- Kouristukset
- Yleistynyt ihoreaktio, mukaan lukien urtikaria (nokkosihottuma)

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat ilmenneet päivien tai viikkojen kuluttua tavanomaisen, vuosittain annettavan, influenssaa ehkäisevän rokotuksen jälkeen. Niitä voi ilmetä Adjupanrix-valmisteella. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos näitä alla olevia haittavaikutuksia ilmenee.

Hyvin harvinaisia: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10000:sta

- Aivojen ja hermojen ongelmia, kuten enkefalomyeliitti (keskushermoston tulehdus), neuriitti (hermotulehdus) ja Guillain-Barrén oireyhtymä (eräänlainen halvaus).

- Vaskuliitti (verisuonten tulehdus, joka voi johtaa ihottumaan, nivelkipuun ja munuaisongelmiin)

Harvinaisia: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta

- Vaikeaa, pistävää tai jyskyttävää kipua yhdessä tai useammassa hermossa
- Verihiutaleiden niukkuus. Tämä voi aiheuttaa verenvuotoa tai mustelmia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Adjupanrix-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ennen kuin rokote sekoitetaan:

Älä käytä suspensiota tai emulsiota kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Kun rokote on sekoitettu:

Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Älä säilytä yli 25 °C:ssa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Adjupanrix sisältää

- **Vaikuttava aine:**

Inaktivoitua, pilkottua influenssavirusta, joka sisältää antigeenia* seuraavasta viruskannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kaltainen kanta (NIBRG-14) 3,75 mikrogrammaa** 0,5 ml annosta kohti

* tuotettu kananmunissa

**mikrogrammaa hemagglutiniinia

Tämä rokote on WHO:n antaman suosituksen ja EU:n pandemiatilannetta varten antaman päätöksen mukainen.

- **Adjuvantti:**

Rokote sisältää AS03-adjuvanttia. Tämä adjuvantti sisältää skvaleenia (10,69 milligrammaa), DL-alfa-tokoferolia (11,86 milligrammaa) ja polysorbaatti 80:tä (4,86 milligrammaa). Adjuvanttin avulla rokotteen aikaansaama vaste kehossa on parempi.

- **Muut aineet ovat:**
Polysorbaatti 80, oktoksynoli 10, tiomersaali, natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaatti , kaliumdivetyfosfaatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, injektioneiteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Suspensio on väritön, hieman himmeä neste.

Emulsio on melkein valkoinen tai kellertävä homogeeninen, maitomainen neste.

Suspensio ja emulsio sekoitetaan ennen injektiota. Käyttövalmis rokote on melkein valkoinen tai kellertävä, homogeeninen, maitomainen, nestemäinen emulsio.

Yksi Adjupanrix-pakkaus sisältää:

- Yhden pakkauksen, jossa 50 injektiopulloa, joissa 2,5 ml suspensiota (antigeenia).
- Kaksi pakkausta, joissa 25 injektiopulloa, joissa 2,5 ml emulsiota (adjuvanttia).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgia

Lisätietoja tästä rokotteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Тел. + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel: + 49 (0)89 360448701

produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε

Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

Polska

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja tieteellisten syiden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Adjupanrix-valmiste käsittää kaksi säiliötä:
Suspensio: moniannosinjektiopullo, jossa on antigeenia
Emulsio: moniannosinjektiopullo, jossa on adjuvanttia.

Komponentit on sekoitettava keskenään ennen rokottamista.

Käsittelyohjeet (sekoittaminen) ja rokotteen antaminen:

1. Ennen sekoittamista emulsion (adjuvanttia) ja suspension (antigeeni) on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ja kumpaakin injektiopulloa on ravistettava. Molempia on tarkastettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa sekoittaa, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).
2. Rokote sekoitetaan vetämällä emulsiota sisältävän injektiopullon koko sisältö 5 ml:n ruiskuun ja lisäämällä se antigeenia sisältävään injektiopulloon. On suositeltavaa käyttää 23-G neulaa. 21-G neulaa voidaan kuitenkin käyttää, jos 23-G neulaa ei ole saatavilla. Adjuvanttia sisältävää injektiopulloa on pidettävä ylösalaisin, jotta sisältö saadaan kokonaan vedetyksi ruiskuun.
3. Kun adjuvantti on lisätty antigeeniin, seosta on ravistettava hyvin. Sekoitettu rokote on melkein valkoinen tai kellertävä, homogeeninen, maitomainen, nestemäinen emulsio. Rokotetta ei saa antaa, jos havaitaan muita muutoksia.
4. Sekoittamisen jälkeen Adjupanrix injektiopullon tilavuus on vähintään 5 ml. Rokote tulee antaa annostussuositusten mukaan (ks. kohta 3 ”Miten Adjupanrix-valmistetta annetaan”).
5. Injektiopulloa tulee ravistaa ennen jokaista antokertaa. Injektiopullo on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei saa antaa, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).
6. Jokainen rokoteannos (0,5 ml, 0,25 ml tai 0,125 ml) vedetään asianmukaisella asteikolla varustettuun ruiskuun ennen injektiota. Rokote annetaan lihakseen. On suositeltavaa käyttää neulaa, jonka maksimikoko on 23-G.
7. Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Käyttövalmista rokotetta voidaan säilyttää joko jääkaapissa (2 – 8°C:ssa) tai huoneenlämmössä alle 25°C:ssa. Jääkaapissa säilytetyn rokotteen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ennen kuin annoksia vedetään ruiskuun.

Rokotetta ei saa antaa laskimoon.

Käyttämättä jäänyt rokote tai jäte hävitetään paikallisten vaatimusten mukaan.