

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

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

Henkilöt, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet Prepandrixia

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 Adjupanrix-valmistetta valittuna päivänä ja uudestaan vähintään kolmen viikon kuluttua immuunivasteen saavuttamiseksi (ks. kohta 5.1).

Henkilöt, jotka aikaisemmin ovat saaneet yhden tai kaksi annosta Prepandrixia, joka sisälsi toisesta kannasta peräisin olevaa HA-antigeenia kuin pandemiainfluenssa-kanta, mutta saman alatyypin haaraa.

Yli 18-vuotiaat aikuiset: 1 x 0,5 ml annos valittuna päivänä.

Pediatrinen populaatio

Adjupanrix-valmisteen ja puolikkaan rokoteannoksen (eli 1,875 µg HA:ta ja puolet AS03-adjuvantin määrästä) annosta 3–9-vuotiaille lapsille päivinä 0 ja 21 on rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoa.

Saatavilla oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8 ja 5.1, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Lisäinformaatiota, ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1.

Antotapa

Immunisaatio aikaansaadaan antamalla injektio lihakseen.

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

Katso ohjeet käyttökuntoon saattamisesta ennen annostelua kohdasta 6.6.

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

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa raketta 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).

Kuten kaikilla injisoitavilla rokotteilla, käsillä on aina oltava asianmukainen hoitovalmius ja seuranta harvinaisten anafylaktisten tapahtumien varalta.

Jos pandemiatilanne sallii, rokotusta on lykättävä potilaille, joilla on vaikea kuumetauti tai akuutti infektio.

Valmistetta ei saa missään tapauksessa antaa suoneen. Adjupanrix-valmisteen annosta ihonalaisena injektiona ei ole tietoa. Terveystieteiden henkilöstön 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.

AS03-adjuvanttia sisältävien rokotteiden antamisesta ennen tai jälkeen toisten tyyppisten prepaandemisten tai pandeemisten influenssa-rokotteiden 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).

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.

Toiseen AS03-adjuvanttia sisältävään rokotteeseen (Pandemrix H1N1, joka valmistetaan samalla tehtaalla kuin Adjupanrix) 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 lisätapauksen 100 000 rokotettua kohden. Nämä tiedot viittaavat ylimääräisen riskin pienenemiseen rokotusiän noustessa. Tällä hetkellä ei ole olemassa tietoja, jotka viittaisivat Adjupanrixin liittyvän narkolepsiariskiä.

Pediatriset potilaat

Kliiniset tiedot alle 6-vuotiailla lapsilla, jotka olivat saaneet kaksi annosta pandemiavalmius- tai zoonoosi-influenssarokotetta (H5N1), viittaavat kuumeen esiintymistiheyden nousuun (kainalosta mitattuna ≥ 38 °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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Adjupanrix-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.

Eläintutkimukset eivät viittaa lisääntymiseen kohdistuvaan toksisuuteen Adjupanrix-valmisteella (ks kohta 5.3).

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

Adjupanrix-valmisteen käyttöä voidaan harkita raskauden aikana, 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 koneiden käyttökykyyn

Jotkut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) saattavat vaikuttaa autolla-ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Alla olevat haittavaikutusten ilmaantuvuudet on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa antamalla rokote noin 5000:lle 18 vuotta täyttäneelle henkilölle. Annettu rokote sisälsi vähintään 3,75 mikrogrammaa HA/AS03:a.

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten frekvenssit raportoidaan seuraavilla frekvensseillä:

Frekvenssit raportoidaan seuraavasti:

Hyvin yleiset:	($\geq 1/10$)
Yleiset:	($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)
Melko harvinaiset:	($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)
Harvinaiset:	($\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$)
Hyvin harvinaiset:	($< 1/10000$)

Ei-toivotut vaikutukset on esitetty jokaisessa frekvenssiluokassa alenevassa vakavuusasteessa.

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

Veri ja imukudos

Yleiset: lymfadenopatia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: unettomuus

Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky

Melko harvinaiset: tuntohäiriö, uneliaisuus, huimaus

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset: maha-suolikanavan oireet (kuten ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi).

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: ekkymoosi injektiokohdassa, lisääntynyt hikoilu

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleiset: nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: kovettumaa, turvotusta, kipua ja punoitusta pistoskohdassa, kuume, väsymys

Yleiset: vilunväristykset, influenssankaltainen sairaus, reaktiot injektiokohdassa (kuumotusta, kutinaa)

Melko harvinaiset: huonovointisuus

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa (D-H5N1-009) arvioitiin reaktogeenisuutta 3–5-vuotiailla ja 6–9-vuotiailla lapsilla, jotka saivat joko kaksi aikuisten (eli 0,5 ml) annosta tai kaksi puolikasta aikuisten (eli 0,25 ml) annosta (21 päivän välein) Adjupanrix-valmistetta.

Paikallisten ja yleisoireisten kerättyjen haittavaikutusten esiintymistiheydessä havaittiin ero puolikkaan aikuisten annoksen ja aikuisten annoksen välillä molempien annosten jälkeen. Toisen puolikkaan aikuisten annoksen tai aikuisten annoksen anto ei lisännyt reaktogeenisuutta lukuun ottamatta yleisoireita, joita esiintyi enemmän toisen annoksen jälkeen. Erityisesti kuumeen esiintymistiheys nousi < 6-vuotiailla. Haittavaikutusten annoskohtainen esiintymistiheys oli seuraava:

Haittavaikutukset	3–5-vuotiaat		6–9-vuotiaat	
	Puolikas aikuisten annos	Aikuisten annos	Puolikas aikuisten annos	Aikuisten annos
Kovettuma	9,9 %	18,6 %	12,0 %	12,2 %
Kipu	48,5 %	62,9 %	68,0 %	73,5 %
Punoiutus	10,9 %	19,6 %	13,0 %	6,1 %
Turvotus	11,9 %	24,7 %	14,0 %	20,4 %
Kuume (>38°C)	4,0 %	11,3 %	2,0 %	17,3 %
Kuume (>39°C)				
- annoskohtainen esiintymistiheys	2,0 %	5,2 %	0 %	7,1 %
- esiintymistiheys rokotettua kohden	3,9 %	10,2 %	0 %	14,3 %
Uneliaisuus	7,9 %	13,4 %	NA	NA
Ärtyneisyys	7,9 %	18,6 %	NA	NA
Ruokahaluttomuus	6,9 %	16,5 %	NA	NA
Vilunväristykset	1,0 %	12,4 %	4,0 %	14,3 %

NA (not available) = ei tietoa

Muissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa 6 kuukauden–17 vuoden ikäisille lapsille annettiin toista zoonoosi-influenssarokotetta (H5N1 A/Indonesia/05/2005, valmistettu Dresdenissä, Saksassa), joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheydessä (mukaan lukien injektiokohdan kipu, punoiutus ja kuume) havaittiin nousua toisen annoksen jälkeen alle 6-vuotiailla lapsilla.

- 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 kudus

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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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, siedettävyys ja reaktogeenisuus ovat pandemiarokotteiden kannalta olennaista tietoa.

Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannalle:

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-aineiden vasteet 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 %
Serokonversiofrekvenssi ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Serokonversiokerroin 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-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.

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 $\geq 1:40$

Iäkkäät (>60-vuotiaat)

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

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle (D42)					
	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 %
Serokonversio-frekvenssi ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Serokonversio-kerroin 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 seroposiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

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

Vaikka riittävä immuunivaste saavutettiin päivänä 42, kun koehenkilöille annettiin kaksi kertaa kerta-annoksena rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta, vaste oli korkeampi, kun koehenkilöille annettiin kaksi kertaa kaksinkertainen annos.

Seronegatiivisilta > 80-vuotiailta koehenkilöiltä on hyvin rajoitetusti tietoa (N = 5). Suojaavaa vasta-ainetasoa ei saavutettu yhdelläkään koehenkilöistä, kun heille annettiin kaksi kertaa kerta-annoksena rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Suojaava vasta-ainetaso saatiin kuitenkin 75 %:lle päivänä 42, kun koehenkilöille annettiin kaksi kertaa kaksinkertainen annos.

D-Pan-H5N1-010-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin immuunivasteen säilymistä. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua rokotuksesta olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle					
	6 kk kuluttua rokotuksesta		12 kk kuluttua rokotuksesta		24 kk kuluttua 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 olivat päivästä 0 päivään 42 nelinkertaiset 44,8 %:lla ja 56,1 %:lla koehenkilöistä, vastaavasti, ja titteri oli päivänä 42 vähintään 1:80 96,6 %:lla ja 100 %:lla koehenkilöistä, vastaavasti.

12 ja 24 kuukauden kuluttua rokotuksesta neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat seuraavat:

Seerumin neutraloiva vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle			
	12 kk kuluttua rokotuksesta		24 kk kuluttua rokotuksesta	
	kerta-annos N=51	kaksinkertainen annos	kerta-annos N=49	kaksinkertainen annos

		N=54		N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonversio- frekvenssi ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
≥ 1:80 ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹ Geometric Mean Titre

² seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin nelinkertaistuminen

³ % tutkittavista, jotka saavuttivat seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80

Pediatrinen populaatio

3–9-vuotiaat lapset

Kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-009) 3–5-vuotiaat ja 6–9-vuotiaat lapset saivat joko kaksi kokonaista (0,5 ml) tai kaksi puolikasta annosta (0,25 ml) rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta päivinä 0 ja 21. Päivänä 42 anti-HA-vasta-aineen vasteet olivat seuraavat:

Anti-HA- vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle			
	3–5-vuotiaat		6–9-vuotiaat	
	Puolikas annos N=49	Koko-nainen annos N=44	Puolikas annos N=43	Koko-nainen annos N=43
Suojaava vasta-ainetaso ¹	95,9 %	100 %	100 %	100 %
Serokonversio- frekvenssi ²	95,9 %	100 %	100 %	100 %
Serokonversio- kerroin ³	78,5	191,3	108,1	176,7

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

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetaso titteri oli ≥ 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.

Hemagglutinaation inhibitio (HI) titterin ≥1:40 kliinistä merkitystä lapsilla ei tunneta.

D-Pan-H5N1-009-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin immuunivasteen säilymistä. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua rokotuksesta olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle					
	3–5-vuotiaat					
	6 kk kuluttua rokotuksesta		12 kk kuluttua rokotuksesta		24 kk kuluttua rokotuksesta	
	Puolikas annos (N=50)	Koko- nainen annos (N=29)	Puolikas annos (N=47)	Koko- nainen annos (N=27)	Puolikas annos (N=27)	Koko- nainen annos (N=26)
Suojaava vasta- ainetaso ¹	56,0 %	82,8 %	38,3 %	48,1 %	38,3 %	73,1 %

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

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle
	6–9-vuotiaat

	6 kk kuluttua rokotuksesta		12 kk kuluttua rokotuksesta		24 kk kuluttua rokotuksesta	
	Puolikas annos (N=44)	Kokoinainen annos (N=41)	Puolikas annos (N=37)	Kokoinainen annos (N=35)	Puolikas annos (N=37)	Kokoinainen annos (N=34)
Suojaava vasta-ainetaso ¹	63,6 %	78,0 %	24,3 %	62,9 %	24,3 %	67,6 %

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

Päivänä 42 ja 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua neutraloivan vasta-aineen vasteet olivat seuraavat:

Seerumin neutraloiva vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle				
	3–5-vuotiaat				
	21 päivää toisen annoksen jälkeen		6 kk kuluttua rokotuksesta	12 kk kuluttua rokotuksesta	24 kk kuluttua rokotuksesta
	Puolikas annos N=47	Kokoinainen annos N=42	Puolikas annos N=49	Puolikas annos N=47	Puolikas annos N=47
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5
Serokonversio-frekvenssi ²	95,6 %	97,4 %	87,2 %	82,2 %	80,0 %
$\geq 1:80$ ³	100 %	100 %	100 %	93,6 %	95,7 %

¹ Geometric Mean Titre

² seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin nelinkertaistuminen

³ % tutkittavista, jotka saavuttivat seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80

Seerumin neutraloiva vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle				
	6–9-vuotiaat				
	21 päivää toisen annoksen jälkeen		6 kk kuluttua rokotuksesta	12 kk kuluttua rokotuksesta	24 kk kuluttua rokotuksesta
	Puolikas annos N=42	Kokoinainen annos N=42	Puolikas annos N=40	Puolikas annos N=36	Puolikas annos N=38
GMT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Serokonversio-frekvenssi ²	100 %	100 %	95,0 %	67,6 %	63,9 %
$\geq 1:80$ ³	100 %	100 %	100 %	86,1 %	97,4 %

¹ Geometric Mean Titre

² seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin nelinkertaistuminen

³ % tutkittavista, jotka saavuttivat seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80

Euroopan lääkevirasto on lykännyt velvoitetta toimittaa tulokset Adjuvanrix-valmisteella tehdyistä tutkimuksista, joissa on tutkittu yhdellä tai useammalla pediatriisella alaryhmällä influenssainfektiota, jonka aiheuttaja on rokotteen sisältämä tai rokotteen sisältämän kannan sukuinen influenssakanta (ks. kohta 4.2 koskien pediatria käyttöä).

Immuunivaste A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kanta vastaan

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-aineiden vasteet 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 %
Serokonversio-frekvenssi ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Serokonversio-kerroin 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-ainetaso 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

18–60-vuotiaat aikuiset

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-ainetaso titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversioerroin: 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 koehenkilölle 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.

Iäkkäät (>60-vuotiaat)

Tutkimuksessa, jossa 297 yli 60-vuotiaalle koehenkilölle annettiin kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta, anti-HA vasta-aineiden suojaavat vasta-ainetasot ja serokonversiofrekvenssi A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan olivat 23 % ja serokonversioerroin oli 2,7 päivänä 42. Neutraloivien vasta-aineiden titterit tutkittiin 87 koehenkilöltä. Titterit olivat vähintään 1:40 87 %:lla ja vähintään 1:80 67 %:lla.

D-Pan-H5N1-010-tutkimuksen tutkittavilla, jotka saivat kerta-annoksen, seurattiin anti-HA-vasta-aineiden säilymistä A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan. 12 ja 24 kuukauden kuluttua suojaava vasta-ainetaso saavutettiin 16,3 %:lla ja 4,7 %:lla tutkittavista. Neutraloivien vasta-aineiden serokonversiofrekvenssit A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan 12 ja 24 kuukauden kuluttua olivat 15,7 % ja 12,2 %. 12 kuukauden kuluttua tutkittavista 54,9 % ja 24 kuukauden kuluttua 44,9 % tutkittavista saavutti seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80.

Pediatrinen populaatio

3–9-vuotiaat lapset

3–5-vuotiailla ja 6–9-vuotiailla lapsilla, jotka saivat joko kaksi kokonaista tai kaksi puolikasta annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 μg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta, anti-HA-vasta-aineen vasteet päivänä 42 olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle			
	3–5-vuotiaat		6–9-vuotiaat	
	Puolikas annos N=49	Koko-nainen annos N=44	Puolikas annos N=43	Koko-nainen annos N=43
Suojaava vasta-ainetaso ¹	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Serokonversiofrekvenssi ²	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Serokonversioerroin ³	10,7	33,6	12,2	18,5

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 seropositivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

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

D-Pan-H5N1-009-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin immuunivasteen säilymistä. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta- aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle					
	3–5-vuotiaat					
	Kuukausi 6		Kuukausi 12		Kuukausi 24	
	Puolikas annos N=49	Koko- nainen annos N=27	Puolikas annos N=47	Koko- nainen annos N=27	Puolikas annos N=47	Koko- nainen annos N=26
Suojaava vasta- ainetaso ¹	6,1 %	70,4 %	36,2 %	44,4 %	10,6 %	53,8 %

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

Anti-HA-vasta- aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle					
	6–9-vuotiaat					
	Kuukausi 6		Kuukausi 12		Kuukausi 24	
	Puolikas annos N=42	Koko- nainen annos N=34	Puolikas annos N=36	Koko- nainen annos N=35	Puolikas annos N=37	Koko- nainen annos N=34
Suojaava vasta- ainetaso ¹	4,8 %	64,7 %	19,4 %	42,9 %	10,8 %	29,4 %

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

Lisäksi lapsiryhmässä, joka sai puolikkaan rokoteannoksen, niiden tutkittavien määrä, jotka saavuttivat neutraloivien vasta-aineiden titterin yli 1:80, säilyi korkeana 24 kuukauteen asti ensimmäisen annoksen jälkeen. Neutraloivan vasta-aineen vasteet olivat seuraavat:

Seerumin neutraloiva vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle							
	3–5-vuotiaat				6–9-vuotiaat			
	Päivä 42 N=46	Kuukausi 6 N=48	Kuukausi 12 N=47	Kuukausi 24 N=47	Päivä 42 N=42	Kuukausi 6 N=40	Kuukausi 12 N=35	Kuukausi 24 N=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Sero- positiivisuus- frekvenssi ²	95,6 %	93,0 %	97,9 %	97,9 %	97,2 %	97,3 %	94,4 %	97,4 %
$\geq 1:80$ ³	75,6 %	72,1 %	85,1 %	80,9 %	88,9 %	70,3 %	86,1 %	81,6 %

¹ Geometric Mean Titre

² % tutkittavista, joiden titteri $\geq 1:28$

³ % tutkittavista, jotka saavuttivat seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80

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-ainetaso titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seroposiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: 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-ainetaso 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-ainetaso 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-ainetaso saavuttaneiden ja rokotteelle vasteen saaneiden osuudet olivat 83,3 % ja 100 % Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 12 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetaso 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	Kahden alustavan	Yhden alustavan	Kahden alustavan

	annoksen jälkeen	annoksen jälkeen	annoksen jälkeen	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.

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 rokote 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 täydellistä tietoa tieteellisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

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 injektiopullo:

Polysorbaatti 80
Oktoksynoli 10
Tiomersaali
Natriumkloridi (NaCl)
Dinatriumvetyfosfaatti (Na_2HPO_4)
Kaliumdivetyfosfaatti (KH_2PO_4)
Kaliumkloridi (KCl)
Magnesiumkloridi (MgCl_2)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Emulsiota sisältävä injektiopullo:

Natriumkloridi (NaCl)
Dinatriumvetyfosfaatti (Na_2HPO_4)
Kaliumdivetyfosfaatti (KH_2PO_4)
Kaliumkloridi (KCl)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty. Tästä syystä tätä rokotetta ei pidä sekoittaa toisten lääkkeiden kanssa.

6.3 Kestoaika

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 käyttökuuntoon saattamisen jälkeiset säilytysohjeet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoko (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 1 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

Adjuvanrix-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 tule käyttää, 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. Rokote on hävitettävä, jos havaitaan muita muutoksia.
4. Sekoittamisen jälkeen Adjuvanrix-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 tule käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).
6. Jokainen rokoteannos (0,5 ml) vedetään 1 ml:n 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.

Käyttämättä jäänyt rokote tai jäte hävitetään paikallisten vaatimusten mukaan.

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: 18.7.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<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

Sächsisches Serumwerk Dresden
Branch of GlaxoSmithKline Biologicals
Zirkusstrasse 40
D-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

Adjupanrix-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/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

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/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

Pandemiatilanteessa voimavarat on keskitettävä käytössä olevien influenssarokotteiden turvallisuustietojen nopeaan ja tehokkaaseen seurantaan. Lisäksi 6 kuukauden periodi saattaa olla liian pitkä rokotteen turvallisuuden arviointiin, sillä rokotteelle altistuu suuria määriä ihmisiä lyhyessä ajassa. Tästä syystä 6 kuukauden tai 12 kuukauden PSUR periodi, joka ajottuu pandemiatilanteeseen,

korvataan kuukausittain toimitettavilla ”yksinkertaistetuilla PSUReilla” (S-PSUR) sekä yhteenvedoilla rokotteen jakelusta.

Toimitusfrekvenssi

- Kello käynnistetään ensimmäistä rokote-erän toimitusta seuraavana maanantaina.
- Ensimmäinen ”data-lock-point” on 30 päivää myöhemmin.
- S-PSUR raportin toimittaminen Raportioijalle ja CHMP:n jäsenille päivänä 45
- Raportioijan arviointilausunto toimitetaan CHMP jäsenille päivänä 50
- CHMP-raportti lähetetään rokotteen valmistajalle päivänä 55.
- Raportointi tapahtuu kuukausittain ensimmäisten 6 kuukauden aikana
- Myyntiluvan haltija ja (Co)-Raportioija arvioivat periodia 6 kuukauden välein.

Täydellinen PSUR toimitetaan, kun CHMP on päättänyt, että S-PSUR ei enää ole tarpeen. Täydellisen PSURin pitää kattaa aika, joka on kulunut viimeisestä rutiini PSURin ”data lock point”-päivämäärästä. Aikataulusta on sovittava Raportioijan kanssa.

Yksinkertaistetun PSURin formaatti

PSURiin otetaan mukaan vain spontaanisti raportoidut tiedot. Raportissa tulee olla seuraavat taulukot, joissa on kerätty yhteen seuraavat tiedot (käytettävä Annex 2 olevat ennalta määritellyt templaatit)

1. Yhteenveto kaikista spontaanisti raportoiduista tapauksista maittain, jäseneltynä raportin tyyppin (lääketieteellisesti arvioitu tai ei-lääketieteellisesti arvioitu) mukaan, vakavuuden mukaan, raportin periodin mukaan sekä kumulatiivisesti.
2. Yhteenveto kaikista spontaanisti raportoiduista haittavaikutuksista elinjärjestelmän mukaan (SOC), ”High Level Term”in mukaan (HLT) ja ”Preferred Term”in mukaan sekä jaoteltuna haittavaikutusraportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti vahvistettu). Yhteenvedosta tulee ilmetä kuolemaan johtaneet tapaukset. Tiedot esitetään raportin 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 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”
 - Demyelinaatio rajattu SMQ ”Demyelinaatio” (koska GBS luetaan mukaan tähän SMQ:hun tapausten lukumäärässä tulee olemaan päällekkäisyyttä näiden kahden kategorian osalta)
 - Bell’in pareesiPT ”Bellin pareesi”
 - Rokotuksen
 - epäonnistuminen PT ”Rokotuksen epäonnistuminen”
4. Vakavat, ei-listatut haittavaikutukset (SOC, HLT, PT) jaoteltuna raportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti vahvistettu). Tiedot esitetään raportin periodin mukaan sekä kumulatiivisesti.
5. Kaikki spontaanisti raportoidut haittavaikutukset iän mukaan, SOCin, HLTn ja PT:n mukaan, jaoteltuna raportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti

vahvistettu). Tiedot esitetään raportin periodin mukaan sekä kumulatiivisesti. Seuraavia ikäryhmiä käytetään < 2-vuotiaat, 2-8-vuotiaat ja ≥ 9-vuotiaat.

6. Kaikki spontaanisti raportoidut haittavaikutukset (SOC, HLT, PT) raskaana olevilla naisilla jaoteltuna raportin tyyppin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu, ei-lääketieteellisesti vahvistettu). Tiedot esitetään raportin periodin mukaan sekä kumulatiivisesti.

Seuraavia periaatteita tulee noudattaa raporttia laatiessa:

- Taulukkoa 1 lukuunottamatta, kaikki taulukot laaditaan vaikutusten lukumäärän mukaan (esitetään PT-tasolla, elinjärjestelmän (SOC) ja High Level Term (HLT)in mukaan, ei tapausten lukumäärän mukaan)
- Kaikki taulukot laaditaan geneerisen tiedon mukaan – ei tuotekohtaisen tiedon mukaan¹. Tuotekohtaiset tiedot voidaan arvioida ”signal work-up”-tilanteessa.
- ”Kumulatiivinen” tarkoittaa rokotteen käytön aloittamisesta; tapahtumia, joita ei ole raportoitu kiinnostuksen kohteena olevana ajankohtana ei tule raportoida
- Kaikki ei-lääketieteellisesti vahvistetut tapahtumat ovat niitä, joita on viety tietokantaan ennen ”data lock-point”päivämäärää. Tämän ulkopuolelle jäävät tapahtumat tulee raportoida seuraavassa S-PSURissa.
- Kaikki kuolemaan johtaneet tapahtumat tulee esittää ”line-listing”-muodossa liitteenä.

Raportissa tulee olla lyhyt yhteenveto, jossa validoidut signaalit ja huolestumista aiheuttavat tilanteet tuodaan esille. Yhteenvedossa tulee huomioida prospektiivisessä joukkotutkimuksessa (esitetty kohdassa 4.5) esiin tullut informaatio. Multippelisignaalien ilmaantuessa, ”signal work-up”-tilanteita voidaan priorisoida. Täydellisen ”signal-evaluation” raportin lähettämisen asianmukainen aikataulu tulee toimittaa.

Rokotteen jakelua koskeva raportti

Rokotteen jakelua koskeva koontiraportti tulee toimittaa, jotta turvallisuusraportista saadaan oikea käsitys. Raportista tulee käydä 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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

¹ Perustuu oletukseen, että huomattavassa osuudessa tapauksista ei ilmoiteta valmisteiden nimeä.

**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 POIS LASTEN ULOTTUVILTA

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 jäättyä

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. 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 tunnisteen.

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 POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

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 jäätä

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. 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

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adjupanrix emulsio injektionestettä 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, injektionestettä 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 POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

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 alkuperäisessä pakkauksessa. 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 PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**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 alkuperäisessä pakkauksessa. 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 jäätyä, säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. 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 terveyden-/sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Adjupanrix-valmiste on ja mihin sitä käytetään

Mitä Adjupanrix-valmiste on ja mihin sitä käytetään

Adjupanrix-valmiste on rokote, jota käytetään yli 18-vuotiailla aikuisilla estämään pandemiainfluenssaa.

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

Miten Adjupanrix-valmiste 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 yllämainituista tilanteista koskee sinua.

Kysy lääkäriltä tai terveyden-/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 yllämainituista tilanteista koskee sinua (tai jos olet epävarma), neuvottele lääkärin tai terveyden-/sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Adjupanrix-valmistetta. Rokotusta ei ehkä suositella tai sitä ehkä lykätään.

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 terveyden-/sairaanhoitajalle jos parhaillaan otat tai 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 koneiden käyttökykyyn. On parasta seurata Adjupanrix-valmisteen vaikutuksia elimistössäsi ennen kuin ryhdyt näihin aktiviteetteihin.

Adjupanrix –valmiste sisältää tiomersaalia:

Adjupanrix-valmiste sisältää tiomersaalia säilytysaineena ja on mahdollista, että voit saada allergisen reaktion. Kerro lääkärille, jos sinulla on tunnettuja allergioita.

Adjupanrix-valmiste sisältää natriumia ja kaliumia

Adjupanrix-valmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol:in natriumia (23 mg) ja vähemmän kuin 1 mmol:in kaliumia (39 mg) annosta kohti. Rokote on käytännöllisesti katsoen natrium- ja kaliumvapaa.

3. Miten Adjupanrix-valmiste annetaan

Henkilöt, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet Prepandrixia

- 18-vuotiaat ja sitä vanhemmat: sinulle annetaan kaksi annosta Adjupanrix-valmistetta. 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.

Henkilöt, jotka aikaisemmin ovat saaneet yhden tai kaksi annosta Prepandrixia

- 18-vuotiaat ja sitä vanhemmat: sinulle annetaan yksi annos Adjupanrix-valmistetta.

Käyttö lapsilla

Kliinisessä tutkimuksessa 3–9-vuotiaat lapset ovat saaneet joko kaksi aikuisten annosta (0,5 ml) tai kaksi puolikasta aikuisten annosta (0,25 ml). Lääkäri valitsee lapsellesi sopivan annoksen.

Lääkäri tai terveyden-/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 terveyden-/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

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
- Rauhasen turpoaminen niskassa, kainalokuopassa tai nivuksissa

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- Käsien ja jalkojen pistelyä ja puutumista
- Väsymys
- Huimaus
- Ripuli, oksentelu, vatsakipu, sairauden tunne
- Kutina, ihottuma
- Huono olo
- Unettomuus

Muut haittavaikutukset lapsilla

Kliinisessä tutkimuksessa 3–9-vuotiaat lapset ovat saaneet joko kaksi aikuisten annosta (0,5 ml) tai kaksi puolikasta aikuisten annosta (0,25 ml). Haittavaikutusten esiintymistiheys oli alempi niiden lasten ryhmässä, jotka saivat puolikkaan aikuisten annoksen. Haitat eivät lisääntyneet toisen annoksen jälkeen riippumatta siitä, saivatko lapset puolikkaan vai kokonaisen aikuisten annoksen lukuun ottamatta joitakin haittavaikutuksia, jotka lisääntyivät toisen annoksen jälkeen. Erityisesti kuumeen esiintymistiheys nousi < 6-vuotiailla.

Muissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa 6 kuukauden–17 vuoden ikäisille lapsille annettiin toista pandeemista rokotetta, joka sisälsi H5N1 A/Indonesia/05/2005, joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheydessä (mukaan lukien injektiokohdan kipu, punoitus ja kuume) havaittiin nousua toisen annoksen jälkeen alle 6-vuotiailla lapsilla.

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 sairaan/terveydenhoitajalle.

- 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 terveyden-/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 terveyden-/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. Adjunanrix-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ennen kuin rokote sekoitetaan:

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

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Säilytettävä alkuperäisessä pakkauksessa. 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 tule heittää viemäriin, eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Adjunanrix-valmiste 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, injektionesteisiin käytettävä vesi

Rokotteen kuvaus ja pakkauskoko

Suspensio on väritön, hieman himmeä neste.

Emulsio on melkein valkoinen tai kellertävä homogeeninen, maitomainen neste.

Suspensio ja emulsio sekoitetaan ennen injeksiota. 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.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

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

Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkauselosteen.

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan 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 tule käyttää, 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 antigeeniä 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. Rokote on hävitettävä, jos havaitaan muita muutoksia.
4. Sekoittamisen jälkeen Adjupanrix injektiopullon tilavuus on vähintään 5 ml. Rokote tulee antaa annostussuositusten mukaan (ks. kohta 3 ”Miten Adjupanrix-valmiste annetaan”).
5. Injektiopulloa tulee ravistaa ennen jokaista antokertaa. Injektiopullo on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei tule käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).
6. Jokainen rokoteannos (0,5 ml) vedetään 1 ml:n 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.