

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arepanrix suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio
Pandemiainfluenssarokote (H1N1)v (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/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kaltainen kanta (X-179A) 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 rokotteen, joka on moniannosinjektiopullossa. Annosten lukumäärä per injektiopullo, ks. kohta 6.5.

Apuaineet: Rokote sisältää 5 mikrogrammaa tiomersaalia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio

Suspensio: Läpikuultava tai lähes valkoinen himmeä suspensio, johon voi muodostua vähän sakkaa.

Emulsio: Melkein valkoinen, homogeeninen neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Influenssan ennaltaehkäisy virallisesti todetussa pandemiatilanteessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Pandemiainfluenssarokotetta tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostussuosituksot perustuvat saatavilla olevaan tietoon:

- meneillään olevista kliinisistä lääketutkimuksista terveillä koehenkilöillä, jotka saivat kerta-annoksen Arepanrixia (H1N1)

- kliinisistä lääketutkimuksista terveillä koehenkilöillä (iäkkäät mukaan lukien), jotka saivat kaksi annosta toista Arepanrix-rokotetta, joka sisälsi 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta

ja myös

- meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista terveillä koehenkilöillä, jotka saivat kerta-annoksen tai kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v)
- kliinisistä lääketutkimuksista terveillä koehenkilöillä, jotka saivat kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H5N1).

Joillakin ikäryhmillä kliininen tutkimustieto on rajallinen (60-79-vuotiaat aikuiset ja 10-17-vuotiaat lapset) tai hyvin rajallinen (yli 80-vuotiaat aikuiset, 6 kuukauden ikäiset – 9-vuotiaat lapset) AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta sisältävällä rokotteella (H5N1 tai H1N1v) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Tiedot puuttuvat alle 6 kuukauden ikäisiltä.

18-60-vuotiaat aikuiset:

Yksi 0,5 ml annos valittuna päivänä.

Immunogeenisuustulokset, jotka on saatu kliinisissä tutkimuksissa 3 viikon kuluttua yhden Arepanrix (H1N1) rokoteannoksen annon jälkeen viittaavat siihen, että kerta-annos saattaa olla riittävä.

Jos toinen annos halutaan antaa, ensimmäisen ja toisen annoksen välillä on oltava vähintään kolme viikkoa

Iäkkäät (>60-vuotiaat)

Yksi 0,5 ml annos valittuna päivänä.

Immunogeenisuustulokset, jotka on saatu kliinisissä tutkimuksissa 3 viikon kuluttua yhden AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävän rokoteannoksen annon jälkeen viittaavat siihen, että kerta-annos saattaa olla riittävä.

Jos toinen annos halutaan antaa, ensimmäisen ja toisen annoksen välillä on oltava vähintään kolme viikkoa

10-17-vuotiaat lapset ja nuoret:

Immunogeenisuustulokset, jotka on saatu kliinisissä tutkimuksissa 3 viikon kuluttua yhden AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävän rokoteannoksen annon jälkeen viittaavat siihen, että aikuisten annostusta voidaan noudattaa.

6 kuukauden ikäiset - 9-vuotiaat lapset:

Yksi 0,25 ml annos valittuna päivänä.

Rajoitetulla määrällä 6-35 kuukauden ikäisiä lapsia on saatu alustavia immunogeenisuustietoja rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v). Ne osoittavat, että toinen 0,25 ml annos annettuna 3 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta aikaansaa immuunivasteessa suurenemista.

Toisen annoksen antamisessa tulee ottaa huomioon kohdissa 4.4, 4.8 ja 5.1 annettu tieto.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapset:

Rokotusta ei tällä hetkellä suositella tässä ikäryhmässä.

On suositeltavaa, että koko rokotusohjelma suoritetaan loppuun Arepanrixilla, jos ensimmäinen annos on ollut Arepanrixia (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Immunisaatio aikaansaadaan antamalla injektio lihaksensisäisesti mieluiten hartialihakseen tai reiden etu-ulkosyrjän lihakseen (lihassmassasta riippuen).

4.3 Vasta-aiheet

Aikaisempi anafylaktinen (eli hengenvaarallinen) reaktio jollekin rokotteen aineosalle tai jäämäaineelle (kananmunan ja kananpojan proteiini, ovalbumiini, formaldehydi ja natriumdeoksikolaatti). Jos rokotus katsotaan välttämättömäksi, elvytysvälineiden tulee tarvittaessa olla heti käytettävissä.

Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Arepanrixia ei saa missään tapauksessa antaa suoneen.

Arepanrixin annosta ihonalaisena injektiona ei ole tietoa. Terveystieteiden henkilöstön on punnittava hyödyt ja mahdolliset riskit, kun Arepanrixia annetaan henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö, joka on lihaksensisäisen injektion vasta-aihe. Rokotteen mahdollisen hyödyn tulee olla verenvuodon riskiä suurempi.

AS03-adjuvantia sisältävien rokotteiden antamisesta ennen tai jälkeen toisten tyyppisten prepandemisten tai pandemisten 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).

Arepanrixilla tai rokotteella, joka sisältää AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) ei ole tehty turvallisuutta ja immunogeenisuutta selvittäviä kliinisiä tutkimuksia alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla. Tietoja on rajoitetusti rokotteella, joka sisältää AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v), tehdystä kliinisestä tutkimuksesta terveillä 10-17-vuotiailla lapsilla. Tietoja on hyvin rajoitetusti rokotteella, joka sisältää AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v), tehdystä kliinisestä tutkimuksesta 6-35 kuukauden ikäisillä terveillä lapsilla. Tietoja on rajoitetusti toisella rokotteella, joka sisältää AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H5N1), tehdystä kliinisestä tutkimuksesta 3-9-vuotiailla lapsilla.

AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävällä rokotteella saatu hyvin rajoitettu tieto (N = 51) 6-35 kuukauden ikäisillä viittaa injektio kohdassa todettavien haittojen ja yleisoireiden lisääntymiseen (ks. kohta 4.8), kun lapsille annettiin kaksi 0,25 ml:n annosta (puolet aikuisten annoksesta) 3 viikon välein. Erityisesti kuumetta (kainalosta mitattuna $\geq 38^{\circ}\text{C}$) saattaa esiintyä huomattavasti enemmän toisen annoksen jälkeen. Tästä syystä lämpötilan seurantaa ja kuumeen alentamiseen tähtäviä toimenpiteitä (kuten kuumelääkitystä, jos lääkitys näyttää kliinisesti välttämättömältä) suositellaan pikkulapsilla (esim. 6 ikävuoteen asti) jokaisen rokotuksen jälkeen.

Yli 60-vuotiailla aikuisilla on rajoitetusti tietoja rokotteella, joka sisältää AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Yli 80-vuotiailla aikuisilla on hyvin rajoitetusti tietoja.

Arepanrixin ja muiden H1N1-pandemiarokotteiden vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävän rokotteen ja ilman adjuvanttia olevan kausi-influenssarokotteen (Fluarix, virusfragementteja sisältävä rokote) samanaikainen anto terveille yli 60-vuotiaille aikuisille ei viitannut merkittävään AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävän rokotteen immuunivasteen heikkenemiseen. Immuunivaste Fluarixille oli tyydyttävä. Samanaikaiseen antoon ei liittynyt korkeampia paikallisten tai systeemisten reaktioiden frekvenssejä pelkkään AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävän rokotteen antoon verrattuna. Nämä tiedot viittaavat siihen, että Arepanrix voidaan antaa samanaikaisesti ilman adjuvanttia olevien kausi-influenssarokotteiden kanssa (injektiot on annettava eri raajoihin).

Kun ilman adjuvanttia oleva kausi-influenssarokote (Fluarix, virusfragmentteja sisältävä rokote) annettiin kolme viikkoa ennen AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävää rokotetta terveille yli 60-vuotiaille aikuisille, saadut tiedot eivät viittaa merkittävään yhteisvaikutukseen AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävän rokotteen immuunivasteen kanssa. Näin ollen tiedot viittaavat siihen, että Arepanrix voidaan antaa kolmen viikon kuluttua ilman adjuvanttia olevien kausi-influenssarokotteiden jälkeen.

Arepanrixin ja muiden rokotteen 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 Raskaus ja imetys

Tällä hetkellä ei ole tietoja Arepanrixin käytöstä raskauden aikana. Raskaana olevia naisia on rokotettu erilaisilla ei-adjuvanttia sisältävillä, inaktivoiduilla kausirokotteilla ja tulokset eivät viittaa epämuodostumiin eikä sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen.

Eläintutkimukset eivät viittaa lisääntymiseen kohdistuvaan toksisuuteen Arepanrixilla (ks kohta 5.3).

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

Arepanrixia voidaan antaa imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

- Kliiniset tutkimukset

Haittavaikutusten frekvenssit raportoidaan alla 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:	($< 1/10000$)

Alla olevat haattavaikutusten insidenssit on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa antamalla rokote noin 4500:lle 18 vuotta täyttäneelle henkilölle. Annettu Arepanrix-rokote sisälsi 3,75 mikrogrammaa HA, joka oli peräisin A/Indonesia/5/2005 (H5N1)-kannasta.

Haattavaikutukset on esitetty jokaisessa frekvenssiluokassa alenevassa vakavuusasteessa.

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: lymfadenopatia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: unettomuus

Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky

Melko harvinaiset: huimaus, tuntohäiriö

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: huimaus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: pahoinvointi, ripuli

Melko harvinaiset: vatsakipu, oksentelu, ruoansulatushäiriö, epämiellyttävä tunne vatsassa

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: hikoilu

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleiset: nivelkipu, lihaskipu

Melko harvinaiset: selkäkipu, luuston ja lihaksiston jäykkyys, niskakipu, lihasspasmit, kipu raajassa

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: kipu pistoskohdassa, väsymys

Yleiset: punoitus injektiokohdassa, turvotus injektiokohdassa, kuume, vilunväristykset

Melko harvinaiset: reaktiot injektiokohdassa (kuten mustelma, kovettuma, kutina, kuumotus), voimattomuus, rintakipu, huonovointisuus

Reaktogeenisuutta on lisäksi arvioitu kliinisissä lääketutkimuksissa terveillä yli 6 kuukauden eri ikäisillä koehenkilöillä, jotka saivat rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v). Saatavilla oleva tieto on seuraava:

Aikuiset

Reaktogeenisuutta arvioitiin kliinisessä lääketutkimuksessa rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v). Reaktogeenisuutta arvioitiin ensimmäisen 0,5 ml:n annoksen jälkeen terveillä 18-60-vuotiailla aikuisilla (N=120) ja yli 60-vuotiailla (N=120).

Haittavaikutusten frekvenssi oli ikäryhmissä samanlainen paitsi punoituksen osalta (yleisempi yli 60-vuotiailla) ja vilunväristysten ja hikoilun osalta (yleisempi 18-60-vuotiailla).

Reaktogeenisuutta arvioitiin kliinisessä lääketutkimuksessa rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v). Reaktogeenisuutta arvioitiin kahden 0,5 ml:n annoksen (annettuna 21 päivän välein) jälkeen terveillä 18-60-vuotiailla aikuisilla. Useimpien keräämällä raportoitujen yleisoireiden (kuten väsymys, päänsärky, nivelkipu, vilunväristys, hikoilu ja kuume) frekvenssi oli korkeampi toisen annoksen jälkeen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

10-17-vuotiaat lapset

Reaktogeenisuutta arvioitiin kliinisessä lääketutkimuksessa rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v). Reaktogeenisuutta arvioitiin kahden 0,5 ml:n annoksen (annettuna 21 päivän välein) jälkeen 10-17-vuotiailla lapsilla. Reaktogeenisuudessa ei havaittu nousua toisen annoksen jälkeen verrattuna ensimmäisen annoksen jälkeen. Maha-suolikanavan oireita ja vilunväristyksiä raportoitiin useammin tässä tutkimuksessa kuin edellä esitetyssä tutkimuksessa rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H5N1).

3-9-vuotiaat lapset:

Reaktogeenisuutta arvioitiin kliinisessä lääketutkimuksessa rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1). Reaktogeenisuutta arvioitiin puolikkaan aikuisten kerta-annoksen (toisin sanoen 0,25 ml) jälkeen 3-5-vuotiailla ja 6-9-vuotiailla lapsilla.

Haittavaikutusten frekvenssi on esitetty taulukossa:

Haittavaikutus	3-5-vuotiaat	6-9-vuotiaat
Kipu	60,0 %	63,1 %
Punitus	26,7 %	23,1 %
Turvotus	21,7 %	23,1 %
Vilunväristykset	13,3 %	10,8 %
Hikoilu	10,0 %	6,2 %
Kuume > 38°C	10,0 %	4,6 %
Kuume > 39°C	1,7 %	0,0 %
Ripuli	5,0 %	NA
Uneliaisuus	23,2 %	NA
Ärtyneisyys	20,0 %	NA
Ruokahaluttomuus	20,0 %	NA
Nivelkipu	NA	15,4 %
Lihaskipu	NA	16,9 %
Väsymys	NA	27,7 %
Maha-suolikanava	NA	13,8 %
Päänsärky	NA	21,5 %

NA= ei saatavilla

Tällä hetkellä reaktogeenisuutta koskevat tiedot puuttuvat toisesta puolikkaan aikuisten annoksesta (toisin sanoen 0,25 ml) 3-9-vuotiailla lapsilla rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1). Reaktogeenisuutta on kuitenkin tutkittu toisessa kliinisessä tutkimuksessa 3-9-vuotiailla lapsilla, jotka saivat kaksi aikuisten rokoteannosta (toisin sanoen 0,5 ml, 21 päivän välein). Rokote sisälsi AS03-adjuvantia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1). Tässä tutkimuksessa injektio kohdan reaktioita ja yleisoireita raportoitiin enemmän toisen annoksen jälkeen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

6-35 kuukauden ikäiset lapset:

Reaktogeenisuutta tutkittiin kliinisessä tutkimuksessa 6-35 kuukauden ikäisillä lapsilla, jotka saivat kaksi puolikasta rokotteesta aikuisten annoksesta (toisin sanoen 0,25 ml, 21 päivän välein). Rokote sisälsi AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v). Reaktogeenisuutta Toisen annoksen jälkeen injektio kohdassa todettavien haittojen ja yleisoireiden, erityisesti kinalosta mitatun kuumeen ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), frekvensseissä todettiin nousua verrattuna ensimmäisen annoksen jälkeen. Haittavaikutusten kokonaisfrekvenssi annosta kohti on esitetty taulukossa:

Haittavaikutus	1. annoksen jälkeen	2. annoksen jälkeen
Kipu	31,4%	41,2%
Punotus	19,6%	29,4%
Turvotus	15,7%	23,5%
Kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) kinalosta	5,9%	43,1%
Kuume ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) kinalosta	0,0%	3,9%
Uneliaisuus	7,8%	35,3%
Ärtynisyys	21,6%	37,3%
Ruokahaluttomuus	9,8%	39,2%

Reaktogeenisuutta on tutkittu myös terveillä 18-60-vuotiailla aikuisilla, jotka saivat ensimmäisen 0,5 ml:n annoksen joko Arepanrixia (H1N1) (N=167) tai rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) (N=167). Haittavaikutusten frekvenssi oli samanlainen molemmissa ryhmässä.

- Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävä rokote

Kliinisissä lääketutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten lisäksi on markkinoille tulon jälkeen raportoitu seuraavia haittavaikutuksia AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävällä rokotteella:

Immuunijärjestelmä

Anafylaksia, allergiset reaktiot

Hermosto

Kuumekouristukset

Iho ja ihonalainen kudokset

Angioedeema, yleistyneet ihoreaktiot, urtikaria

Trivalentiset interpandemiarokotteet

Markkinoille tulon jälkeen on trivalenttisilla interpandemiarokotteilla myös raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Harvinaiset:

Neuralgiat, ohimenevä trombosytopenia.

Hyvin harvinaiset:

Vaskuliittia ja siihen liittyvät ohimenevät munuaisoireet.

Neurologiset häiriöt kuten enkefalomyeliitti, neuriitti ja Guillain Barrén oireyhtymä.

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02.

Tämän lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Tämä tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi säännöllisesti uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Arepanrixilla (H1N1) suoritettu kliininen tutkimus, jossa terveille 18-60-vuotiailla aikuisille annettiin rokotetta kerta-annos (0,5 ml), tarjoaa rajoitetusti turvallisuutta ja immunogeenisuutta selventäviä tietoja kolmen viikon ajalta.

Kliiniset tutkimukset AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävällä rokotteella antavat tietoa seuraavasti:

- rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua kerta-annoksen jälkeen terveillä 18-79-vuotiailla aikuisilla
- rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kahden annoksen jälkeen terveillä 18-60-vuotiailla aikuisilla
- hyvin rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua kerta-annoksen jälkeen terveillä yli 80-vuotiailla aikuisilla
- rajoitetusti immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua 0,25 ml:n tai 0,5 ml:n kerta-annoksen jälkeen terveillä 10-17-vuotiailla lapsilla.
- rajoitetusti turvallisuustietoja 0,25 ml:n tai kahden 0,5 ml:n annoksen jälkeen terveillä 10-17-vuotiailla lapsilla
- hyvin rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua kerta-annoksen jälkeen, joka oli puolet aikuisten annoksesta (toisin sanoen 0,25 ml) terveillä 3-9-vuotiailla lapsilla
- hyvin rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua kerta-annoksen jälkeen, joka oli puolet aikuisten annoksesta (toisin sanoen 0,25 ml), terveillä 6-35 kuukauden ikäisillä lapsilla

Kliiniset tutkimukset Arepanrixilla, joka sisälsi 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta (H5N1) peräisin olevaa HA:ta, antavat turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja terveillä aikuisilla, iäkkäät mukaan lukien.

Immuunivaste Arepanrixille (H1N1) 18-60-vuotiailla aikuisilla:

Immunogeenisuutta arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa 18-60-vuotiailla terveillä koehenkilöillä, joille annettiin joko Arepanrixia (H1N1) (N=167) tai rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) (N=167). Anti-HA vasta-aineet 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kaltaiselle kannalle	
	Arepanrix (H1N1)	AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v)
	N=164	N=164
Suojaava vasta-ainetaso ¹	100 %	97,6 %

Serokonversiofrekvenssi ²	97,6 %	93,9 %
Serokonversiokerroin ³	41,5	32,0

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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.

Immuunivaste AS03-adjuvanttia ja eri valmistusprosessilla tuotettua HA:ta (H1N1v) sisältävälle rokotteelle.

18-60-vuotiaat aikuiset:

Kahdessa immunogeenisuutta tutkivassa kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan H1N1-007 ja D-Pan H1N1-008), terveillä 18-60-vuotiailla koehenkilöillä anti-HA vasta-aineiden vasteet olivat seuraavat:

anti-HA vasta- aine	Immuunivaste A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kaltaiselle kannalle					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 päivää ensimmäisestä annoksesta		21 päivää toisesta annoksesta		21 päivää ensimmäisestä annoksesta	
	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=60 [95% CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=37 [95% CI]	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=59 [95% CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=37 [95% CI]	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=120 [95% CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=76 [95% CI]
Suojaava vasta-ainetaso ¹	100 % [94,0;100]	100 % [90,5;100]	100 % [93,9;100]	100 % [90,5;100]	97,5 % [92,9; 99,5]	96,1 % [88,9; 99,2]
Serokonversio-frekvenssi ²	98,3 % [91,1;100]	100 % [90,5;100]	98,3 % [90,9;100]	100 % [90,5;100]	95,0 % [89,4; 98,1]	96,1 % [88,9; 99,2]
Serokonversio-kerroin ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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.

Iäkkäät (>60-vuotiaat)

Kliinisessä tutkimuksessa D-Pan H1N1-008 immunogeenisuutta tutkittiin yli 60-vuotiailla terveillä koehenkilöillä (N=120). Koehenkilöt ryhmiteltiin 61-70-vuotiaisiin, 71-80-vuotiaisiin ja yli 80-vuotiaisiin. Anti-HA vasta-aineet 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta olivat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kaltaiselle kannalle					
	61-70-vuotiaat		71-80-vuotiaat		yli 80-vuotiaat	
	Koehen- kilöiden kokonais- määrä N=75 [95% CI]	Ennen rokotusta seronega- tiiviset koe- henkilöt N=43 [95% CI]	Koehen- kilöiden kokonais- määrä N=40 [95% CI]	Ennen rokotusta seronega- tiiviset koe- henkilöt N=23 [95% CI]	Koehen- kilöiden kokonais- määrä N=5 [95% CI]	Ennen rokotusta seronega- tiiviset koe- henkilöt N=3 [95% CI]
Suojaava vasta- ainetaso ¹	88,0 % [78,4;94,4]	81,4 % [66,6;91,6]	87,5 % [73,2;95,8]	82,6 % [61,2;95,0]	80,0 % [28,4;99,5]	66,7 % [9,4;99,2]
Serokonver- siofrekvenssi ²	80,0 % [69,2;88,4]	81,4 % [66,6;91,6]	77,5 % [61,5;89,2]	82,6 % [61,2;95,0]	80,0 % [28,4;99,5]	66,7 % [9,4;99,2]
Serokonver- sioeroin ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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 Serokonversioeroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

10-17-vuotiaat lapset

Immunogeenisuutta arvioitiin toisessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa terveille 10-17-vuotiaille lapsille annettiin täysi aikuisten annos rokotetta. Anti-HA vasta-aineiden vasteet olivat seuraavat 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kaltaiselle kannalle	
	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=97 [95 % CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=61 [95% CI]
Suojaava vasta-ainetaso ¹	100 % [96,3;100]	100 % [94,1;100]
Serokonversiofrekvenssi ²	96,9 % [91,2;99,4]	100 % [94,1;100]
Serokonversioeroin ³	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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 Serokonversioeroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

3-9-vuotiaat lapset

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa 3-9-vuotiaille lapsille annettiin puolikas aikuisten annoksesta (0,25 ml) rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kannasta peräisin olevaa HA:ta, anti-HA vasta-aineiden vasteet olivat seuraavat 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kaltaiselle kannalle	
	3-5-vuotiaat	6-9-vuotiaat

	Koehenkilöiden kokonaismäärä	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt	Koehenkilöiden kokonaismäärä	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt
	N=30 [95 % CI]	N=27 [95% CI]	N=30 [95 % CI]	N=29 [95% CI]
Suojaava vasta-ainetaso ¹	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	100 % [88,4;100]	100 % [88,1;100]
Serokonversiofrekvenssi ²	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	100 % [88,4;100]	100 % [88,1;100]
Serokonversiokerroin ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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.

6-35-kuukauden ikäiset lapset

Kliinisessä tutkimuksessa terveet 6-35 kuukauden ikäiset lapset ryhmiteltiin 6-11-kuukauden ikäisiin, 12-23-kuukauden ikäisiin ja 24-35 kuukauden ikäisiin. Anti-HA vasta-aineet 21 päivän kuluttua ensimmäisestä ja toisesta puolikkaasta aikuisten annoksesta olivat (toisin sanoen 0,25 ml):

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kaltaiselle kannalle						
	6-11 kuukauden ikäiset			12-23 kuukauden ikäiset ⁴		24-35 kuukauden ikäiset ⁴	
	1. annoksen jälkeen	2. annoksen jälkeen	1. annoksen jälkeen	1. annoksen jälkeen	2. annoksen jälkeen	1. annoksen jälkeen	2. annoksen jälkeen
	Koehenkilöiden kokonaismäärä		Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt	Koehenkilöiden kokonaismäärä		Koehenkilöiden kokonaismäärä	
	[95% CI]		[95% CI]	[95% CI]		[95% CI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Suojaava vasta-ainetaso ¹	100 % [80,5; 100]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8;100]	100 % [80,5; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [80,5; 100]
Serokonversiofrekvenssi ²	94,1 % [71,3; 99,9]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8;100]	100 % [80,5; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [80,5; 100]
Serokonversiokerroin ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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

⁴ Kaikki koehenkilöt olivat seronegatiivisia ennen rokotusta

Hemagglutiniinin inhibiitiotitterin (HI) $\geq 1:40$ kliininen merkitys lapsilla on tuntematon.

6 – 35 kuukauden ikäisillä lapsilla suoritettu alaryhmiin jaettu 36 henkilön analyysi osoitti, että 80,6 %:lla oli neutraloivien vasta-aineiden vasteessa seerumissa nelinkertainen nousu 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta (66,7 % 12 henkilöllä, joiden ikä oli 6-11 kuukautta, 91,7 % 12 henkilöllä, joiden ikä oli 12-23 kuukautta ja 83,3 % 12 henkilöllä, joiden ikä oli 24-35 kuukautta).

Immuunivaste toiselle Arepanrix-rokotteelle, joka sisälsi 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta.

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän Arepanrix-rokotteen immunogeenisuutta tutkittiin 18 vuotta täyttäneillä koehenkilöillä. Rokote annettiin päivinä 0 ja 21.

Yhdenmukaisuustutkimuksessa anti-hemagglutiniini (anti-HA) vasta-ainetasot olivat seuraavat 21 päivän ja 6 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta:

anti-HA vasta- aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle			
	18-60-vuotiaat		> 60-vuotiaat	
	Päivänä 42 N=1488	Päivänä 180 N=353	Päivänä 42 N=479	Päivänä 180 N=104
Suojaava vasta- ainetaso ¹	91 %	62 %	76,8 %	63,5 %
Serokonversio- frekvenssi ²	91 %	62 %	76,4 %	62,5 %
Serokonversio- kerroin ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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.

Neutraloivat vasta-aineet A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan seerumissa olivat nelinkertaistuneet 21 päivän kuluttua toisesta rokoteannoksesta 94,4 %:lla 18-60-vuotiaista koehenkilöistä ja 80,4 %:lla yli 60-vuotiaista koehenkilöistä.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa anti-hemagglutiniini (anti-HA) vasta-ainetasot 18-64-vuotiailla koehenkilöillä olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle		
	Päivänä 21 N=145	Päivänä 42 N=145	Päivänä 180 N=141
Suojaava vasta- ainetaso ¹	42,1 %	97,2 %	54,6 %
Serokonversio- frekvenssi ²	42,1 %	97,2 %	54,6 %
Serokonversiokerroin ³	4,5	92,9	5,6

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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 A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan seerumissa olivat nelinkertaistuneet 76,6 %:lla koehenkilöistä päivänä 21, 97,9 %:lla päivänä 42 ja 91,5 %:lla päivänä 180.

AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen aikaansaama immuuniristireagointi:

Yhdenmukaisuustutkimuksessa neutraloivien vasta-aineet A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan seerumissa olivat nelinkertaistuneet päivänä 42 65,5 %:lla 18-60-vuotiaista koehenkilöistä ja 24,1 %:lla > 60-vuotiaista koehenkilöistä.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa anti-HA-vasteet A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan olivat seuraavat, kun koehenkilöille oli annettu Arepanrix-rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta (H5N1) peräisin olevaa HA:ta.

anti-HA vasta-aineet	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle		
	Päivä 21 N=145	Päivä 42 N=145	Päivä 180 N=141
Suojaava vasta-ainetaso ¹	15,2 %	64,1 %	10,6 %
Serokonversio-frekvenssi ²	13,1 %	62,1 %	9,2 %
Serokonversiokerroin ³	1,9	7,6	1,7

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaatio-inhibiitio (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.

Neutraloivat vasta-aineet A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan seerumissa olivat nelinkertaistuneet 44,7 %:lla koehenkilöistä päivänä 21, 53,2 %:lla päivänä 42 ja 38,3 %:lla päivänä 180.

Tiedot ei-kliinisistä tutkimuksista

Kykyä aikaansaada suoja rokotteen homologisia ja heterologisia kantoja vastaan tutkittiin ei-kliinisesti altistamistutkimuksissa freteillä A/Indonesia/05/05 (H5N1)-kannalla.

- Altistuminen homogeeniselle pandemiselle H5N1-kanalle (A/Indonesia/5/05)

Tässä suojaa tutkivassa kokeessa fretit (6 frettiä/ryhmä) immunisoitiin antamalla lihaksensisäisesti rokotekandidaattia, jossa oli 3 eri annosta H5N1 antigeenia (7,5, 3,8 ja 1,9 mikrog HA-antigeenia). Rokotteet sisälsivät standardin annoksen tai puolikkaan annoksen AS03-adjuvantia. Kontrolliryhmät saivat pelkkää adjuvanttia tai ilman adjuvanttia olevaa rokotetta (7,5 mikrog HA). Fretit, jotka immunisoitiin ilman adjuvanttia olevalla H5N1-influenssarokotteella kuolivat. Niissä oli havaittavissa samanlaista keuhkoihin kohdistuvaa kuormitusta ja viruksen erittymistä ylähengitysteihin kuin freteillä, joille annettiin pelkkää adjuvanttia. H5N1-antigeenin eri annosten yhdistäminen AS03-adjuvantiin sitä vastoin suojasi kuolemalta. Yhdistelmät suojasivat myös keuhkoihin kohdistuvalta kuormitukselta ja viruksen erittymiseltä, kun fretit altistettiin intra-trakeaalisesti homologisella, villillä H5N1-viruksella. Serologiset testit viittasivat rokotteen indusoiman HI- ja neutraloivien vasta-aine-

titterien korreloivaan keskenään suojan saaneilla eläimillä, mitä ei havaittu pelkää antigeeniä tai adjuvanttia saaneilla kontrolleilla.

- Altistuminen heterologiselle pandemiselle H5N1-kannalle (A/Hong Kong/156/97)

Tässä suojaa tutkivassa kokeessa fretit (6 frettiä/ryhmä) immunisoitiin antamalla lihaksensisäisesti rokotekandidaattia, jossa oli 4 eri annosta H5N1 antigeenia (3,75, 1,5, 0,6 ja 0,24 mikrog HA-antigeenia). Rokotteet sisälsivät puolikkaan annoksen AS03-adjuvanttia. Tämän lisäksi yksi 6 fretin ryhmä immunisoitiin rokotekandidaatilla, jossa oli 3,75 mikrog H5N1 + täysi annos AS03 ja yksi kontrolliryhmä immunisoitiin ilman adjuvanttia olevalla rokotteella (3,75 mikrog HA). Tulokset tässä heterologisessa altistumistutkimuksessa viittaavat 80,7 -100 % suojaan kaikille adjuvanttia sisältäville kandidaattirokotteille, verrattuna 43 % suojaan ilman adjuvanttia oleville rokotteille. Tutkimus osoittaa AS03-adjuvantin hyödyn.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kanta sisältävällä Arepanrix-rokotteella saatujen ei-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelemät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, naaraan fertiliteetin, alkio-sikiö -kehityksen ja postnataalivaiheen toksisuustutkimuksiin (imetyksen loppuun asti).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suspensiota sisältävä injektioipullo:

Tiomersaali

Natriumkloridi (NaCl)

Dinatriumvetyfosfaatti (Na₂HPO₄)

Kaliumdivetyfosfaatti (KH₂PO₄)

Kaliumkloridi (KCl)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Emulsiota sisältävä injektioipullo:

Natriumkloridi (NaCl)

Dinatriumvetyfosfaatti (Na₂HPO₄)

Kaliumdivetyfosfaatti (KH₂PO₄)

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 Kesto aika

18 kuukautta.

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.

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 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 hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Arepanrix 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 emulsiota (adjuvanttia) ja suspensiota (antigeeni) on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi. Suspensiota sisältävässä injektiopullossa saattaa esiintyä melkein valkoista sakkaa, mikä on suspension fysikaaliselle ulkonäölle normaalia. Emulsio on melkein valkoinen.
2. Kumpaakin injektiopulloa on ravistettava. Molempia on tarkastettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten (muun kuin edellä mainitun valkoisen sakan) havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei tule käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).
3. Rokote sekoitetaan vetämällä adjuvanttia sisältävän injektiopullon koko sisältö ruiskuun ja lisäämällä se antigeenia sisältävään injektiopulloon.
4. Kun adjuvantti on lisätty antigeeniin, seosta on ravistettava hyvin. Sekoitettu rokote on melkein valkoinen emulsio. Rokote on hävitettävä, jos havaitaan muita muutoksia.
5. Sekoittamisen jälkeen Arepanrixin injektiopullon tilavuus on vähintään 5 ml. Rokote tulee antaa annostussuositusten mukaan (ks. kohta 4.2).
6. 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).
7. Jokainen rokoteannos (täysi annos 0,5 ml tai puolikas annos 0,25 ml) vedetään ruiskuun ennen injektiota. Rokote annetaan lihakseen.
8. 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 säilytettyä rokotetta on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi 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)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>