

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pandemrix 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: Väritön, hieman himmeä neste.

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

Annostussuositukset perustuvat saatavilla olevaan tietoon meneillään olevista kliinisistä lääketutkimuksista terveillä koehenkilöillä, jotka saivat kerta-annoksen tai kaksi annosta Pandemix (H1N1)-rokotetta, ja kliinisistä lääketutkimuksista terveillä koehenkilöillä, jotka saivat kaksi annosta toista Pandemrix-rokotetta, joka sisälsi A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta.

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) yhdellä tai molemmilla versioilla Pandemrix-rokotetta (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Tiedot puuttuvat alle 6 kuukauden ikäisiltä.

Yli 18-vuotiaat aikuiset:

Yksi 0,5 ml annos valittuna päivänä.

Immunogeenisuustulokset, jotka on saatu kliinisissä tutkimuksissa 3 viikon kuluttua yhden Pandemrix (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.

10–17-vuotiaat lapset ja nuoret:

Aikuisten annostusta voidaan noudattaa.

6 kuukauden ikäiset– 9-vuotiaat lapset:

Yksi 0,25 ml annos valittuna päivänä.

Rajoitetulla määrällä 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla saadut alustavat immunogeenisuustiedot 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 Pandemrixillä, jos ensimmäinen annos on ollut Pandemrixia (ks. kohta 4.4).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Aikaisempi anafylaktinen (eli hengenvaarallinen) reaktio jollekin rokotteen aineosalle tai jäämäaineelle (kananmunan ja kananpojan proteiini, ovalbumiini, formaldehydi, gentamysiinisulfaatti 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, gentamysiinisulfaatti 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.

Pandemrixia ei saa missään tapauksessa antaa suoneen.

Pandemrixin annosta ihonalaisena injektiona ei ole tietoa. Terveystenhoitohenkilöstön on punnittava hyödyt ja mahdolliset riskit, kun Pandemrixia 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 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).

Pandemrix (H1N1)-rokotteella ei ole tehty turvallisuutta ja immunogeenisuutta selvittäviä kliinisiä tutkimuksia alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla. Tietoja on rajoitetusti Pandemrix (H1N1)-rokotteella tehdystä kliinisestä tutkimuksesta terveillä 10-17-vuotiailla lapsilla ja hyvin rajoitetusti Pandemrix-rokotteella tehdystä kliinisestä tutkimuksesta 6-35 kuukauden ikäisillä lapsilla. Tietoja on rajoitetusti toisella Pandemrix (H5N1)-rokotteella tehdystä kliinisestä tutkimuksesta 3-9-vuotiailla lapsilla.

6-35 kuukauden ikäisillä saatu hyvin rajoitettu tieto (N = 51) viittaa injektiokohdassa 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 Pandemrix (H1N1)-rokotteella tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Yli 80-vuotiailla aikuisilla on hyvin rajoitetusti tietoja Pandemrix (H1N1)- ja Pandemrix (H5N1)-rokotteista,

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pandemrix (H1N1)-rokotteen ja ilman adjuvanttia olevan kausi-influenssarokotteen (Fluarix, virusfragmentteja sisältävä rokote) samanaikainen anto terveille yli 60-vuotiaille aikuisille ei viitannut merkittävään Pandemrix (H1N1)-rokotteen immuunivasteen heikkenemiseen. Immuunivaste Fluarixille oli tyydyttävä. Samanaikaiseen antoon ei liittynyt korkeampia paikallisten tai systeemisten reaktioiden frekvenssejä pelkkään Pandemrix-antoon verrattuna. Nämä tiedot viittaavat siihen, että Pandemrix 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 Pandemrix (H1N1)-rokotetta terveille yli 60-vuotiaille aikuisille, saadut tiedot eivät viittaa merkittävään yhteisvaikutukseen Pandemrix H1N1-immuunivasteen kanssa. Näin ollen tiedot viittaavat siihen, että Pandemrix voidaan antaa kolmen viikon kuluttua ilman adjuvanttia olevien kausi-influenssarokotteiden jälkeen.

Pandemrixin 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 Raskaus ja imetys

Tällä hetkellä ei ole tietoja Pandemrixin 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 Pandemrixilla (ks kohta 5.3).

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

Pandemrixia 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 esitettyjen haittavaikutusten ilmaantuvuus on arvioitu kliinisissä lääketutkimuksissa noin 5000:lla yli 18-vuotiaalla koehenkilöllä, jotka saivat A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kantaa sisältävää rokotetta.

Haittavaikutukset on esitetty jokaisessa frekvenssiluokassa alenevassa vakavuusasteessa.

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 kudos

Yleiset: ekkymoosi injeksiokohdassa, lisääntynyt hikoilu

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleiset: nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: kovettuma, turvotus, kipu ja punoitus pistoskohdassa, kuume, väsymys

Yleiset: vilunväristykset, influenssankaltainen sairaus, reaktiot injektio kohdassa (kuumotus, kutina)

Melko harvinaiset: huonovointisuus

Reaktogeenisuutta on lisäksi arvioitu kliinisissä lääketutkimuksissa eri ikäryhmissä terveillä yli 6 kuukauden ikäisillä koehenkilöillä, jotka saivat Pandemrixia (H1N1). Saatavilla oleva tieto on seuraava:

Aikuiset

Reaktogeenisuutta arvioitiin kliinisessä lääketutkimuksessa Pandemrixin (H1N1) 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 Pandemrixin (H1N1) 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 kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

10–17-vuotiaat lapset

Reaktogeenisuutta arvioitiin kliinisessä lääketutkimuksessa Pandemrixin (H1N1) kahden 0,5 ml:n annoksen (annettuna 21 päivän välein) jälkeen 10–17-vuotiailla lapsilla. Reaktogeenisuudessa ei havaittu nousua toisen annoksen jälkeen verrattuna ensimmäiseen annokseen. Maha-suolikanavan oireita ja vilunväristyksiä raportoitiin useammin tässä tutkimuksessa kuin edellä esitetyssä tutkimuksissa H5N1-rokotteella.

3–9-vuotiaat lapset:

Reaktogeenisuutta arvioitiin kliinisessä lääketutkimuksessa Pandemrixin (H1N1) 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 %
Punoitus	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
Ärtynisyys	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 Pandemrixin (H1N1) puolikkaan aikuisten annoksesta (toisin sanoen 0,25 ml) 3–9-vuotiailla lapsilla. Reaktogeenisuutta on kuitenkin tutkittu toisessa kliinisessä tutkimuksessa 3–9-vuotiailla lapsilla, jotka saivat kaksi aikuisten Pandemrix (H1N1)- annosta (toisin sanoen 0,5 ml, 21 päivän välein). Tässä tutkimuksessa injektiokohdan reaktioita ja yleisoireita raportoitiin enemmän toisen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

6–35 kuukauden ikäiset lapset:

Reaktogeenisuutta tutkittiin kliinisessä tutkimuksessa 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla, jotka saivat kaksi puolikasta Pandemrixin (H1N1) aikuisten annoksesta (toisin sanoen 0,25 ml, 21 päivän välein). Toisen annoksen jälkeen injektiokohdassa todettavien haittojen ja yleisoireiden, erityisesti kainalosta 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%
Punoitus	19,6%	29,4%
Turvotus	15,7%	23,5%
Kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) kainalosta	5,9%	43,1%
Kuume ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) kainalosta	0,0%	3,9%
Uneliaisuus	7,8%	35,3%
Ärtynisyys	21,6%	37,3%
Ruokahaluttomuus	9,8%	39,2%

- Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Pandemrix H1N1v

Kliinisissä lääketutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten lisäksi on markkinoille tulon jälkeen raportoitu seuraavia haittavaikutuksia Pandemrix H1N1v-rokotteella:

Immuunijärjestelmä

Anafylaksia, allergiset reaktiot

Hermosto

Kuumekouristukset

Iho ja ihonalainen kudos

Angioedeema, yleistyneet ihoreaktiot, urtikaria

Trivalenttiset 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, neuuriitti 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 lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi säännöllisesti uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

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

Kliiniset tutkimukset Pandemrix-rokoteella, joka sisälsi A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta, ja joka annettiin päivinä 0 ja 21 antavat.

- turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja terveillä aikuisilla, mukaan lukien iäkkäät
- rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja terveillä 3–9-vuotiailla lapsilla, jotka saivat 0,5 ml tai 0,25 ml (toisin sanoen puolet aikuisten annoksesta)
- immunogeenisuustietoja terveillä 18–60-vuotiailla aikuisilla, jotka saivat kaksi 0,5 ml:n annosta 3 viikon tai 6 kuukauden välein
- rajoitetusti immuunireaktiivisuustietoja A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan terveillä aikuisilla, mukaan lukien iäkkäät, ja terveillä 3–9-vuotiailla lapsilla
- rajoitetusti immunogeenisuustietoja 18–60-vuotiailla terveillä aikuisilla, jotka saivat yhden annoksen rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Koehenkilöt olivat aikaisemmin saaneet yhden tai kaksi annosta Pandemrix-rokotetta, joka sisälsi A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta

Lisätietoja H5N1-tutkimuksista on saatavilla Pandemiainfluenssarokotteen (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote) valmisteyhteenvedosta.

Immuunivaste Pandemrix (H1N1)-rokotteelle

Kliiniset tutkimukset Pandemrix (H1N1)-rokotteella antavat tietoa seuraavasti:

- rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua Pandemrix (H1N1) kerta-annoksen jälkeen terveillä 18–79-vuotiailla aikuisilla
- rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kahden Pandemrix H1N1-annoksen jälkeen terveillä 18–60-vuotiailla aikuisilla
- hyvin rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua Pandemrix (H1N1) kerta-annoksen jälkeen terveillä yli 80-vuotiailla aikuisilla
- rajoitetusti immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua Pandemrix (H1N1) 0,25 ml:n tai 0,5 ml:n kerta-annoksen jälkeen terveillä 10–17-vuotiailla lapsilla.

- rajoitetusti turvallisuustietoja 0,25 ml tai kahden 0,5 ml Pandemrix (H1N1) annoksen jälkeen terveillä 10–17-vuotiailla lapsilla
- hyvin rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja kolmen viikon kuluttua Pandemrixin (H1N1) 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 Pandemrix (H1N1) kerta-annoksen jälkeen, joka oli puolet aikuisten annoksesta (toisin sanoen 0,25 ml), terveillä 6–35 kuukauden ikäisillä lapsilla

18–60-vuotiaat aikuiset:

Kahdessa immunogeenisuutta tutkivassa kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan H1N1-007 ja D-Pan H1N1-008), joissa terveille 18-60-vuotiaille koehenkilöille annettiin rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kannasta peräisin olevaa HA:ta, 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 kokonaisu-määrä N=60 [95% CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=37 [95% CI]	Koehenkilöiden kokonaisu-määrä N=59 [95% CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=37 [95% CI]	Koehenkilöiden kokonaisu-määrä 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) rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)v-kannasta peräisin olevaa HA:ta. 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	
	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=75 [95% CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=43 [95% CI]	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=40 [95% CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=23 [95% CI]	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=5 [95% CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt 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]
Serokonversiofrekvenssi 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]
Serokonversiokerroin 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 Serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

10–17-vuotiaat lapset

Immunogeenisuutta arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa terveille 10-17-vuotiaille lapsille annettiin puolikas (0,25 ml) tai täysi (0,5 ml) aikuisten annos 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			
	Puolikas annos		Täysi annos	
	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=58 [95 % CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=38 [95% CI]	Koehenkilöiden kokonaismäärä N=97 [95 % CI]	Ennen rokotusta seronegatiiviset koehenkilöt N=61 [95% CI]
Suojaava vasta-ainetaso ¹	98,3 % [90,8;100]	97,4 % [86,2;99,9]	100 % [96,3;100]	100 % [94,1;100]
Serokonversiofrekvenssi ²	96,6 % [88,1;99,6]	97,4 % [86,2;99,9]	96,9 % [91,2;99,4]	100 % [94,1;100]
Serokonversiokerroin ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	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 Serokonversiokerroin: 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 seroposiitivisia 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) olivat:

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; 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]

	99,9]	100]		100]	100]	100]	100]
Serokonver- sioeroin 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 Serokonversioeroin: 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).

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 pelkää 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 lähengitysteihin 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

H5N1-mallirokotteesta saatujen ei-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, naaraan fertiileetin, alkio-sikiö -kehityksen ja postnataalivaiheen toksisuustutkimuksiin (imetyksen loppuun asti).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suspensiota sisältävä injektiopullo:

Polysorbaatti 80

Oktoksynol 10

Tiomersaali

Natriumkloridi (NaCl)

Dinatriumvetyfosfaatti (Na₂HPO₄)

Kaliumdivetyfosfaatti (KH₂PO₄)

Kaliumkloridi (KCl)

Magnesiumkloridi (MgCl₂)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Emulsiota sisältävä injektiopullo:

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 Kestoaika

2 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.

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 hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pandemrix 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 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 ruiskuun ja lisäämällä se antigeenia sisältävään injektiopulloon.
3. Kun adjuvantti on lisätty antigeeniin, seosta on ravistettava hyvin. Sekoitettu rokote on melkein valkoinen emulsio. Rokote on hävitettävä, jos havaitaan muita muutoksia.
4. Sekoittamisen jälkeen Pandemrix 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 (täysi annos 0,5 ml tai puolikas annos 0,25 ml) vedetään ruiskuun ennen injektiota. Rokote annetaan lihakseen.
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 säilytettyä rokotetta on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen kuin annoksia vedetään ruiskuun.

Käyttämättä jäänyt rokote tai jäte hävitetään paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/452/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myyntilupa: 20/05/2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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