

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pumarix 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/Indonesia/05/2005 (H5N1)- johdettu kanta (PR8-IBCDC-RG2) 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, joiden vaikutus tunnetaan: rokote sisältää 5 mikrogrammaa tiomersaalia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suspensio ja emulsio injektioestettä 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

18-vuotiaat ja sitä vanhemmat aikuiset:

Yksi 0,5 ml annos valittuna päivänä.

Toinen 0,5 ml annos tulee antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua.

Henkilöt, jotka aikaisemmin ovat saaneet yhden tai kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja saman alatyypin toisesta kannasta johdettua HA:ta.

18-vuotiaat ja sitä vanhemmat aikuiset: 0,5 ml valittuna päivänä.

Pediatriset potilaat

Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja on hyvin rajoitetusti 3–9-vuotiailla lapsilla rokotteesta, joka sisältää AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog eri valmistusprosessilla tuotettua, A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta ja saman rokotteen puolikkaan annoksen antamisesta (toisin sanoen 1,875 mikrog HA:ta ja puolikas annos AS03-adjuvanttia) päivinä 0 ja 21. Ks. kohta 4.8 ja 5.1.

Pumarixin turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten ja 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Lisätiedot, ks. kohta 5.1.

On suositeltavaa, että koko rokotusohjelma suoritetaan loppuun Pumarixilla, jos ensimmäinen annos on ollut Pumarixia.

Antotapa

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa rokotetta henkilöille, joilla on tunnettu yliherkkyys (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tiomersaalille ja jäämääaineille (kananmunan ja kananpojan proteiini, ovalbumiini, formaldehydi ja natriumdeoksikolaatti).

Kuten kaikki injisoitavat rokotteet, 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.

Pumarixia ei saa missään tapauksessa antaa suoneen. Pumarixin annosta ihonalaisena injektiona ei ole tietoa. Terveystietojen henkilöstön on punnittava hyödyt ja mahdolliset riskit, kun Pumarixia 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 prepandeemisten 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.

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pumarixin 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 rokotteiden aikaansaamasta IgM-muodostuksesta.

4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tällä hetkellä ei ole tietoja Pumarixin 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 Pumarixilla (ks kohta 5.3).

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

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

Imetys

Pumarixia voidaan antaa imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Haittavaikutusten ilmaantuvuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa noin 4500:lla 18 vuotta täyttäneellä tutkittavalla, jotka saivat Pumarixia tai lumevalmistetta.

18 – 64 -vuotiailla aikuisilla yleisimmin raportoidut haittavaikutukset rokotuksen jälkeen olivat kipu pistoskohdassa (80,5 %), lihaskipu (37,2 %), väsymys (25,2 %), päänsärky (25,1 %), nivelkipu (17,7 %) ja vilunväristykset (11,1 %).

Yli 64-vuotiailla tutkittavilla yleisimmin raportoidut haittavaikutukset rokotuksen jälkeen olivat kipu pistoskohdassa (58,0 %), lihaskipu (19,7 %), väsymys (13,5 %), päänsärky (12,4 %) ja nivelkipu (10,3 %).

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten frekvenssit raportoidaan alla seuraavasti:

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

Malli-rokotteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla (mallirokotteista on lisää informaatiota kohdassa 5.1).

Haittavaikutukset 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

Pumarixista ei ole olemassa markkinoille tulon jälkeisiä tietoja.

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 kudos

Angioedeema, yleistyneet ihoreaktiot, urtikaria

Markkinoille tulon jälkeen on lisäksi trivalenttisilla interpandemiarokotteilla raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Harvinaiset:

Neuralgiat, ohimenevä trombosytopenia.

Hyvin harvinaiset:

Vaskuliitti ja siihen liittyvät ohimenevät munuaisoireet.

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti, neuriitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä.

Pediatriset potilaat

Reaktogeenisuutta arvioitiin kliinisessä lääketutkimuksessa (D-H5N1-009) 3-5-vuotiailla ja 6-9-vuotiailla lapsilla. Lapsille annettiin joko kaksi 0,5 ml annosta (aikuisten annos) tai kaksi 0,25 ml annosta (puolet aikuisten annoksesta) 21 päivän välein toista pandeemista influenssarokotetta (H5N1 A/Vietnam/1194/2004, valmistettu Dresdenissä, Saksassa).

Paikallisten ja yleisoireisten kerättyjen haittavaikutusten frekvenssi annosta kohti oli korkeampi lapsilla, jotka saivat kaksi aikuisten annosta (0,5 ml) kuin lapsilla, jotka saivat kaksi puolikasta aikuisten annoksesta (toisin sanoen 0,25 ml), paitsi punoituksen osalta 6-9-vuotiailla. 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 frekvenssi annosta kohti oli seuraava:

Haittavaikutukset	3-5-vuotiaat		6-9-vuotiaat	
	Puolikas annos	Täysi annos	Puolikas annos	Täysi annos
Kovettuma	9.9%	18.6%	12.0%	12.2%
Kipu	48.5%	62.9%	68.0%	73.5%
Puonoitus	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)				
- frekvenssi annosta kohti	2.0%	5.2%	0%	7.1%
- frekvenssi henkilöä kohti	3.9%	10.2%	0%	14.3%
Uneliaisuus	7.9%	13.4%	NA	NA
Ärtynisyys	7.9%	18.6%	NA	NA
Ruokahaluttomuus	6.9%	16.5%	NA	NA
Vilunväristykset	1.0%	12.4%	4.0%	14.3%

NA=eivät saatavilla

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

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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tässä kohdassa esitetään kliininen kokemus mallirokotteilla kahden annoksen aikataululla.

Mallirokotteet sisältävät influenssa-antigeeneja, jotka poikkeavat nykyisin kiertävistä influenssaviruksista. Näitä antigeeneja voidaan pitää ”uusina” antigeeneinä ja ne simuloivat tilannetta, jossa rokotuksen kohteena oleva väestö on immunologisesti naivi. Mallirokotteilla saatu tieto tukee rokotusstrategiaa, joka todennäköisesti käytetään pandeemiselle rokotteelle: Mallirokotteiden kliininen immunogeenisuus, turvallisuus ja reaktogeenisuus ovat relevanttia tietoa pandeemisille rokotteille.

Immuunivaste A/Indonesia/5/2005 (H5N1)

Aikuiset

Immunogeenisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa rokotteella, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta, 18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla henkilöillä. Rokotukset annettiin päivinä 0 ja 21.

Yhtäpitävyystutkimuksessa (Q-Pan-H5N1-002) anti-hemaglutiniinivasta-aineet (anti-HA) olivat seuraavat 21 päivää ja kuuden kuukauden kuluttua toisen annoksen jälkeen:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan			
	18-60-vuotiaat		>60-vuotiaat	
	Päivä 42	Päivä 180	Päivä 42	Päivä 180

	N=1,488	N=353	N=479	N=104
Suojaava vasta- ainetaso ¹	91%	62%	76.8%	63.5%
Serokonversio ²	91%	62%	76.4%	62.5%
Serokonversiokerroin ³	51.4	7.4	17.2	7.8

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

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

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

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat nelinkertaiset A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan 94,4 %:lla 18–60-vuotiaista ja 80,4 %:lla > 60-vuotiaista 21 päivän kuluttua. Titteri oli vähintään 1:80 100 %:lla 18–60-vuotiaista ja 96,4 %:lla > 60-vuotiaista päivänä 42.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (Q-Pan-H5N1-001) anti-hemaglutiniinivasta-aineet (anti-HA) olivat 18–60-vuotiailla seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan		
	Päivänä 21 N=145	Päivänä 42 N=145	Päivänä 180 N=141
Suojaava vasta- ainetaso ¹	42.1%	97.2%	54.6%
Serokonversio ²	42.1%	97.2%	54.6%
Serokonversiokerroin ³	4.5	92.9	5.6

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

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

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

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat nelinkertaiset A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan 76,6 %:lla henkilöistä päivänä 21, 97,9 %:lla henkilöistä päivänä 42 ja 91,5 %:lla henkilöistä päivänä 180 rokotamisen jälkeen. Titteri oli vähintään 1:80 100 %:lla henkilöistä päivinä 42 ja 180.

Immuunivaste AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog eri valmistusprosessilla tuotettua

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävää rokotetta vastaan.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-009, -023) 3–5-vuotiaat ja 6–9-vuotiaat lapset saivat joko kaksi täysi annosta (0,5 ml) tai puolikas annosta (0,25 ml) rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta päivinä 0 ja 21. Päivänä 42 ja 6 kuukauden kuluttua toisen annoksen jälkeen anti-HA-vasta-aineet olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan							
	3 – 5-vuotiaat				6 – 9-vuotiaat			
	Päivänä 42		Päivänä 180		Päivänä 42		Päivänä 180	
	Puolikas annos N=49	Täysi annos N=44	Puolikas annos N=50	Täysi annos N=29	Puolikas annos N=43	Täysi annos N=43	Puolikas annos N=44	Täysi annos N=41

Suojaava vasta-ainetaso ¹	95.9%	100%	56.0%	82.8%	100%	100%	63.6%	78%
Serokonversio ²	95.9%	100%	56.0%	82.8%	100%	100%	61.0%	78%
Serokonversiokerroin ³	78.5	191.3	5.9	16	108.1	176.7	6.1	12.3

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

Saavutetun hemagglutinaation inhibition (HI) titterin $\geq 1:40$ kliinistä merkitystä lapsilla ei tunneta.

Päivänä 42 neutroliivien vasta-aineiden vasteet olivat seuraavat:

Neutraloivat vasta-aineet seerumissa	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan			
	21 päivää toisen annoksen jälkeen			
	3 – 5 -vuotiaat		6 – 9 -vuotiaat	
	Puolikas annos N=47	Täysi annos N=42	Puolikas annos N=42	Täysi annos N=42
GMT ¹	1044.4	4578.3	1155.1	3032.5
Serokonversio ²	95.6%	97.4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹ Geometrinen keskiarvotitteri

² Neutraloivien vasta-aineiden titterin nelinkertainen nousu seerumissa.

³ Niiden henkilöiden prosentuaalinen osuus, joiden neutraloivien vasta-aineiden titteri seerumissa saavutti arvon 1:80.

Euroopan lääkevirasto on lykännyt vaatimusta toimittaa Pumarixin tutkimustulokset yhdestä tai useammasta lasten alaryhmillä suoritetuista tutkimuksista tilanteissa, joissa influenssatartunnan on aiheuttanut rokotteen sisältämä influenssakanta tai siihen liittyvä kanta (pediatrinen käyttö, ks. kohta 4.2).

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

Yhtäpitävyystudkimuksessa (Q-Pan-H5N1-002) neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat nelinkertaiset A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan päivänä 42 rokottamisen jälkeen 65,5 %:lla 18–60-vuotiaista koehenkilöistä ja 24,1 %:lla yli 60-vuotiaista koehenkilöistä. Titteri oli 1:80 rokottamisen jälkeen 84,2 %:lla 18 – 60-vuotiaista koehenkilöistä ja 92,6 %:lla yli 60-vuotiaista koehenkilöistä.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (Q-Pan-H5N1-001) anti-HA vasteet A/Vietnam/1194/2004-kannalle olivat seuraavat AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen annon jälkeen:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan		
	Päivänä 21 N=145	Päivänä 42 N=145	Päivänä 180 N=141
Suojaava vasta-ainetaso ¹	15.2%	64.1%	10.6%
Serokonversio ²	13.1%	62.1%	9.2%
Serokonversiokerroin ³	1.9	7.6	1.7

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

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

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat nelinkertaiset A/Vietnam/1194/2004-kannalle 44,7 %:lla henkilöistä päivänä 21 ja 53,2 %:lla henkilöistä päivänä 42 ja 38,3 %:lla henkilöistä päivänä 180. Titteri oli vähintään 1:80 95,7 %:lla henkilöistä päivinä 21 ja 42 ja 85,1 %:lla henkilöistä päivänä 180 rokottamisen jälkeen.

Yksi annos AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog eri valmistusprosessilla tuotettua A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävää rokotetta, annettuna yhden tai kahden rokoteannoksen jälkeen, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog eri valmistusprosessilla tuotettua, A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta.

Kliinisessä lääketutkimuksessa (D-Pan-H5N1-012) 18–60-vuotiaat henkilöt saivat yhden annoksen rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog HA:ta, joka oli peräisin joko A/Vietnam/194/2004-kannasta tai Indonesia/5/2005-kannasta. Rokotus annettiin kuusi kuukautta yhden tai kahden peruserokotusannoksen jälkeen, jotka sisälsivät AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Peruserokotus annettiin päivinä 0 tai päivinä 0 ja 21 vastaavasti. Anti-Ha-vasteet olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Vaste A/Vietnam-kantaa vastaan 21 päivän kuluttua A/Vietnam-tehosteannoksesta N=46		Vaste A/Indonesia-kantaa vastaan 21 päivän kuluttua A/Indonesia-tehosteannoksesta N=49	
	Yhden peruserokotuksen jälkeen	Kahden peruserokotuksen jälkeen	Yhden peruserokotuksen jälkeen	Kahden peruserokotuksen jälkeen
Suojaava vasta-ainetaso ¹	89.6%	91.3%	98.1%	93.9%
Tehosteserokonversio ²	87.5%	82.6%	98.1%	91.8%
Tehostekerroin 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 Tehosteserokonversio: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen tehosterokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen tehosterokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ Tehostekerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja tehosterokotusta edeltävän GMT-titterin suhde

Riippumatta siitä, koostuiko peruserokotus yhdestä tai kahdesta annoksesta annettuna kuusi kuukautta aikaisemmin, suojaavan vasta-ainetason A/Indonesia-kantaa vastaan saavutti > 80 % sen jälkeen, kun henkilöille oli annettu yksi annos AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävää rokotetta. Suojaavan vasta-ainetason A/Vietnam-kantaa vastaan saavutti > 90 % sen jälkeen kun henkilöille oli annettu yksi annos AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävää rokotetta. Kaikilla henkilöillä neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat vähintään 1:80 kummallekin kannalle rokotteen HA-tyypistä ja aikaisempien rokoteannosten määrästä riippumatta.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa 39 iältään 18–60-vuotiaasta henkilöä sai yhden annoksen AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävää rokotetta 14 kuukautta sen jälkeen, kun heille oli annettu kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta, annettuna päivinä 0 ja 21. Suojaavan vasta-ainetason A/Indonesia-kantaa vastaan saavutti 92 % rokotetuista 21 päivän kuluttua tehosteannoksesta ja 69,2 % päivänä 180.

Yksi annos AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Turkey/Turkey/1/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävää rokotetta, annettuna kahden rokoteannoksen jälkeen, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta.

Kliinisessä tutkimuksessa (Q-Pan-H5N1-010) tehosteannos AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Turkey/Turkey/1/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävää rokotetta annettiin 15 kuukautta perusrokotuksen jälkeen. Kymmenen päivän kuluttua suojaavan vasta-ainetason A/Turkey/Turkey/1/2005-kantaa ja A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan saavutti 99,2 %. Suojaavan vasta-ainetason saavutti 98,4 % rokotetuista molempia kantoja vastaan 42 päivän kuluttua tehosteannoksesta.

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 pandeemiselle H5N1-kannalle (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-adjuvanttia. Kontrolliryhmät saivat pelkkää adjuvanttia tai ilman adjuvanttia olevaa rokotetta (7,5 mikrog HA). Ilman adjuvanttia olevalla H5N1-influenssarokotteella immunisoidut fretit kuolivat. Niissä oli havaittavissa samanlaista keuhkoihin kohdistuvaa kuormitusta ja viruksen erittymistä ylähengitysteihin kuin freteillä, joille annettiin pelkkää adjuvanttia. H5N1-antigeenin eri annosten yhdistäminen AS03-adjuvanttiin sitä vastoin suojasi kuolemalta. Yhdistelmät suojasivat keuhkoihin kohdistuvalta kuormitukselta ja viruksen erittymiseltä myös kun fretit altistettiin intratrakeaalisesti homologiselle, villille H5N1-virukselle. Serologiset testit viittasivat rokotteen indusoiman HI- ja neutraloivien vasta-aineiden titterien korreloivaan keskenään suojan saaneilla eläimillä, mitä ei havaittu pelkkää antigeeniä tai adjuvanttia saaneilla kontrolleilla.

- Altistuminen heterologiselle pandeemiselle 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.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Tämä tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietotieteellisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pumarix-rokotteella saatujen ei-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin,

akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, naaraan fertilitettiin, alkio-sikiö -kehityksen ja postnataalivaiheen toksisuustutkimuksiin (imetyksen loppuun asti).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suspensiota sisältävä injektiopullo:

Tiomersaali

Natriumkloridi (NaCl)

Dinatriumvetyfosfaatti (Na₂HPO₄)

Kaliumdivetyfosfaatti (KH₂PO₄)

Kaliumkloridi (KCl)

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

18 kuukautta.

Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Kemialliset ja fysikaaliset säilyvyystutkimukset ovat osoittaneet, että käyttövalmis emulsio säilyy 24 tuntia 30 °C:ssa.

6.4 Säilytys

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

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 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

Pumarix 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 lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan. 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 5 ml 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.
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 Pumarixin 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 0,5 ml rokoteannos vedetään 1 ml ruiskuun ennen injektiota. Rokote annetaan lihakseen. On suositeltavaa käyttää neulaa, jonka maksimikoko on 23-G.
8. Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Sekoitettu rokote voidaan säilyttää joko jääkaapissa (2 – 8 °C:ssa) tai huoneenlämmössä (25 – 30 °C:ssa). Jääkaapissa säilytetyn rokotteen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ennen kuin annoksia vedetään ruiskuun.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/664/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. maaliskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

IB Biomedical Corporation of Quebec doing business as
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Canada G1P 4R8

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

Lääkemääräystä edellyttävä lääkevalmiste.

Pumarixia voidaan markkinoida ainoastaan kun WHO/EU on virallisesti julistanut influenssapandemian ja sillä ehdolla, että Pumarixin myyntiluvan haltija ottaa virallisen pandemisen viruskannan huomioon.

- ***Erän virallinen vapauttaminen***

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava kansallisessa valvontalaboratoriossa tai muussa viranomaisen tähän tarkoitukseen hyväksymässä laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntiluvan moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Myyntiluvan haltijan on tehtävä tutkimuksia ja lääketurvatoimintaan liittyviä toimintoja, siten kun ne on kuvattu lääketurvatoimintasuunnitelmassa sekä erityisissä velvoitteissa.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvatoimintasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulissa 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

Kun pandemia ei ole julistettu, PSUR-raporttien normaalia toimitusaikataulua ja formaattia voidaan soveltaa. Raporteissa tulee erityisesti kiinnittää huomiota AESI-tapauksiin ja mahdollisiin adjuvanttiin liittyviin haittatapahtumiin. Katsauksessa tulee huomioida meneillään olevat tutkimukset, todellinen käyttö jos sovellettavissa, mallikannat ja kaikki adjuvanttijärjestelmään liittyvä turvallisuustieto.

Pandemiatilanteessa (WHO:n global Influenza preparedness plan, faasi 6) ”yksinkertaistetut PSUR-raportit” tulee toimittaa joka toinen viikko yhdessä rokotteen jakelua kuvaavan yhteenvedon kanssa cRMP ohjeistuksen mukaan (Pandemiatilanteita varten laadittu ohje Doc. Ref. EMEA/32706/2007):

Pandemiatilanteessa PSUR-raporttien toimittaminen EU määräyksen No 726/2004 artiklan 24 mukaan ei tule olemaan riittävää pandemiarokotteen turvallisuuden seurannan kannalta, sillä suuri määrä ihmisiä altistuu rokotteelle lyhyessä ajassa. Tässä tilanteessa tarvitaan nopeaa tiedonvälitystä sellaisten turvallisuustietojen osalta, joilla voi olla suuri vaikutus riski-hyötysuhteen arvioimiseen pandemiatilanteessa. Kumulatiivisten turvallisuustietojen nopea arviointi suhteessa altistumiseen tulee olemaan erittäin tärkeää regulatoristen päätösten kannalta sekä rokotettavan väestön suojaamiseksi.

Pandemiatilanteessa tarvittava resurssi PSUR-raporttien syvälliseen arviointiin, siten kun niiden formaatti on kuvattu Rules Governing Medicinal Product in the European Union Vol. 9:ssä, ei välttämättä ole riittävä uuden turvallisuustiedon nopeaa tunnistamista varten.

Tästä syystä myyntiluvan haltijan on heti pandemiajulistuksen jälkeen (WHO global Influenza preparedness plan, faasi 6) ja kun pandeemista rokotetta käytetään, toimitettava PSUR-raportit seuraavan aikataulun ja formaatin mukaan:

Aikataulu

- Kello alkaa käydä ensimmäistä maanantaista ensimmäisen rokote-erän toimituksesta
- Ensimmäinen data-lock-point on 14 päivää myöhemmin
- Raportti tulee toimittaa viimeistään päivänä 22 (toisin sanoen seuraavana maanantaina)
- Raportit tulee toimittaa joka toinen viikko seuraavan kolmen kuukauden aikana
- Myyntiluvan haltija ja (Co)-raportoija tarkistaa aikataulun kolmen kuukauden välein.

Kun CHMP:n kanssa on sovittu, että S-PSUR-raportit eivät enää ole tarpeen, täydellinen PSUR-raportti kattaen ajan data-lock-pointista viimeiseen rutiini PSUR-raporttiin, tulee toimittaa ajankohtana, joka sovitaan Raportoijan kanssa.

Formaatti

Raportin tulee sisältää seuraavat aggregaattitietoja koskevat taulukot sovittuja templaatteja noudattaen:

1. Kuolemaan johtaneet ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot – jokaiselle suositellulle termille (Preferred Term PT), mukaan lukien kuolemaan johtaneiden tapausten osuus
2. Haittatapahtumat, jotka ovat erityisen mielenkiintoisia (PTs)
3. Vakavat, odottamattomat reaktiot (PTs)
4. Kaikki tapahtumat, jotka esiintyvät seuraavissa ikäryhmissä: 6-23 kuukauden ikäiset, 2-8-vuotiaat, 8-17-vuotiaat, 18-60-vuotiaat, yli 60-vuotiaat.
5. Kaikki tapahtumat, jotka esiintyvät raskaana olevilla
6. Kaikki tapahtumat, jotka potilaat ovat raportoineet ja joita on viety tietokantaan ennen data-lock-point-päivämäärää.
7. Kumulatiivinen katsaus kaikkiin tapahtumiin, joita on raportoitu periodin aikana kerrostettu raporttoijan mukaan (potilas tai terveydenhoitohenkilökunta), vakavuusaste, odotettavuus ja jos raportti on spontaani tai keräämällä saatu.

Tietojen tulee ottaa huomioon seuraavat suositukset

- Vakavat, odotetut reaktiot arvioidaan myyntiluvan haltijan toimesta osana signaalin löytämisprosessia ja esitetään osana raporttia vain jos tilanne vaatii huomiota.
- Kaikkien taulukoiden tulee perustua tapahtumien lukumäärään (esitetään PT-tasolla, jaoteltuna elinjärjestelmien mukaan(SOC), ei lukumäärän mukaan.
- Taulukkojen 1–4 perustuvat vain terveydenhoitohenkilökunnan tekemiin raportteihin.
- Taulukot 1–5 numerot annetaan periodin aikana raportoituihin tapahtumiin ja kumulatiivisesti.
- Kaikki taulukot laaditaan geneerisesti. Tuote-spesifistä tietoa ei anneta. Tuote-spesifistä tietoa voidaan evaluoida signaalin jäljittämässä.
- Jokaisen raportoidun PT:n signaalin relatiivista raportointifrekvenssiä tulee jos mahdollista seurata (esim. proportionaalisen raportoinnin suhde (Proportional reporting ratio, PRR), tiedon komponentti (Information Component (IC) tai empiirisen bayesialaisen geometrisen keskiarvo (Empirical Bayesian Geometric Mean (EBMG))); tämä ei ole pakollista, sillä kaikilla myyntiluvan haltijoilla ei ole valmiutta tähän.
- Line-listing-raportteja ei vaadita – nämä voidaan toimittaa signaalin evaluaatioraporteissa tarpeen mukaan.

Lyhyt yhteenveto on myös toimitettava PSUR-raporttien kanssa. Huomiota vaativat haittavaikutukset tulee alleviivata, signaalien jäljittäminen tulee olla etusijalla (multippelit signaalit huomioon ottaen) ja täydellisen signaaliarviointiraportin toimittamisaikataulu tulee ilmetä yhteenvedosta. Kaikki signaaliarviointiraportit tulee toimittaa, myös tilanteista, jotka myöhemmin luokiteltiin ei-signaaleiksi.

Rokotteen jakelusta on annettava yhteenveto, jossa ilmenee toimitettujen annosten määrä:

- i) EU jäsenvaltiossa raportointiaikavälillä eräkohtaisesti
 - ii) EU jäsenvaltioissa kumulatiivisesti
 - iii) muu maailma
- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta

- **ERITYISVELVOITE POIKKEUKSELLISIN PERUSTEIN MYÖNNETTYÄ MYYNTILUPAA VARTEN TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan perusteella toteuttaa seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Pandemiatilanteessa hakija selvittää rokotteen turvallisuutta raskauden aikana käyttäen sitä varten luotua rekisteriä.	Rekisterin suunnitelma toimitetaan osana RMP:tä pandemiatilanteessa.
Pandemiatilanteessa hakija tekee prospektiivisen kohorttitutkimuksen siten, kun lääketurvasuunnitelmassa on esitetty.	Riippuu käytettävästä kannasta ja sen käyttöön ottamisesta ensimmäisen pandemian aikana.

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

Pumarix 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/Indonesia/05/2005 (H5N1) -johdettu kanta (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogrammaa*

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

*hemagglutiniini

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio

50 injektiopulloa: suspensio (antigeeni)

50 injektiopulloa: emulsio (adjuvantti)

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen
Ravistettava ennen käyttöä
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUU ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suspensio ja emulsio sekoitetaan keskenään ennen injektion antamista

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

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

Hävitä paikallisten vaatimusten mukaisesti

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/664/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAKKAUS, JOSSA 50 SUSPENSIOITA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA (ANTIGEENI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pumarix suspensio injektionestettä varten, emulsio
Pandemiainfluenssarokote (H1N1)v (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Inaktivoitu, pilkottu influenssavirus sisältää antigeenia* vastaten
3,75 mikrogrammaa hemagglutiniinia/annos:
*Antigeeni: A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-johdettu kanta (PR8-IBCDC-RG2)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Tiomersaali, natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaatti, kaliumdivetyfosfaatti, kaliumkloridi, 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** à 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen
Ravistettava ennen käyttöä
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suspensio on sekoitettava yksinomaan adjuvantti-emulsion kanssa ennen injeksiota.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätä

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

12. MYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/664/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAKKAUS, JOSSA 25 EMULSIOTA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA (ADJUVANTTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pumarix 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 POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Emulsio on sekoitettava yksinomaan antigeeni-suspension kanssa ennen injeksiota.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/664/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Antigeeni-suspensio Pumarixia varten
Pandemiainfluenssarokote
A/Indonesia/5/2005 (H5N1)-johdettu kanta (PR8-IBCDC-RG2)
i.m.

2. ANTOTAPA

Sekoitetaan adjuvantti-emulsion kanssa ennen injeksiota

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Sekoittamisen jälkeen: Käytä 24 tunnin sisällä. Säilytä alle 30 °C:ssa.
Sekoittamisen päivämäärä ja aika:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml
Adjuvantti-emulsion kanssa sekoittamisen jälkeen: 10 annosta à 0,5 ml

6. MUUTA

Säilytä (+2 - +8°C:ssa).
Ei saa jäätää
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Adjuvantti-emulsio Pumarixia varten
i.m.

2. ANTOTAPA

Sekoitetaan antigeeni-suspension kanssa ennen injektiota

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 jäättyä
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste:Tietoa käyttäjälle

Pumarix suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio

Pandemiainfluenssarokote (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokotete)

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä rokotete on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Pumarix on ja mihin sitä käytetään

Mitä Pumarix on ja mihin sitä käytetään

Pumarix on rokotete, jota käytetään estämään pandeemista influenssaa yli 18-vuotiailla henkilöillä.

Pandemiainfluenssa on influenssa, joka esiintyy muutamien vuosikymmenien väliajoin.

Pandemiainfluenssa leviää nopeasti ympäri maailmaa. Pandemiainfluenssan merkit ovat samanlaiset kuin tavallisen influenssan merkit, mutta ne voivat olla vakavammat.

Miten Pumarix vaikuttaa

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

Kuten kaikki rokotteet Pumarix ei ehkä täysin suojaa kaikkia rokotettuja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Pumarixia

Pumarixia ei tule antaa sinulle:

- jos sinulla on aikaisemmin ollut äkillinen, henkeä uhkaava allerginen reaktio tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai jollekin jäämäaineelle, joita voi olla hyvin pieniä määriä, kuten kananmunan tai kananpojan proteiineille, ovalbumiineille, formaldehydille ja natriumdeoksikolaatille.
 - Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.
 - Pandemiatilanteessa sinulle voidaan kuitenkin antaa tätä rokotetta edellyttäen, että tarvittava lääketieteellinen hoito on heti saatavilla allergisen reaktion ilmaantuessa.

Sinun ei pidä saada Pumarixia, jos jokin edellä mainitusta koskee sinua. Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Pumarixia:

- jos sinulla on aikaisemmin ollut jokin allerginen reaktio (muu kuin äkillinen, henkeä uhkaava) jollekin tämän rokotteen aineosalle (lueteltu kohdassa 6), tiomersaalille, kananmunan ja kananpojan proteiineille, ovalbumiinille, formaldehydille tai natriumdeoksikolaatille.
- jos sinulla on vakava infektio, johon liittyy korkea kuume (yli 38 °C). Näissä tapauksissa rokotusta tulee yleensä lykätä kunnes voit paremmin. Lievä infektio, kuten nuhakuume, ei yleensä ole este, mutta silloin lääkärin tai terveydenhoitajan on arvioitava, voidaanko sinut kuitenkin rokottaa Pumarixilla.
- jos sinulla on ongelmia immuunijärjestelmän kanssa, sillä vaste rokotteelle voi jäädä huonommaksi.
- jos sinulta otetaan verikoe, jossa selvitetään, ovatko tietyt virukset aiheuttaneet sinulle infektion. Muutaman viikon aikana Pumarix-rokotuksen jälkeen testitulokset voivat olla virheellisiä. Kerro verikokeita määränneelle lääkärille, että sinut on äskettäin rokotettu Pumarixilla.
- jos sinulla on verenvuoto-ongelma tai jos saat helposti mustelmia.

Jos jokin yllämainituista tilanteista koskee sinua (tai jos olet epävarma), neuvottele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Pumarixia. Rokotusta ei ehkä suositella tai sitä ehkä lykätään.

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

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 Pumarix

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään 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). Pumarix voidaan kuitenkin antaa, mutta rokotteen aikaansaama vaste voi olla heikko.

Pumarix ei ole tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti joidenkin rokotteiden kanssa. Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, toinen rokote on annettava toiseen käsivarteeseen. Tässä tilanteessa mikä tahansa haittavaikutus voi olla vaikeampi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat tämän rokotteen.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

Jotkut haittavaikutukset (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset) voivat vaikuttaa autolla-ajokykyyn ja koneiden ja työkalujen käyttökykyyn. On parasta seurata Pumarixin vaikutuksia elimistössäsi ennen kuin ryhtyy näihin aktiviteetteihin.

Pumarix sisältää tiomersaalia Pumarix sisältää tiomersaalia säilytysaineena ja allergisia reaktioita voi esiintyä. Kerro lääkärille, jos sinulla on tunnettuja allergioita.

Pumarix sisältää natriumia ja kaliumia

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

3. Miten Pumarix annetaan

- 18-vuotiaat ja sitä vanhemmat aikuiset: Sinulle annetaan kaksi Pumarix-annosta. Toinen annos annetaan aikaisintaan kolmen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta

Jos olet aikaisemmin saanut yhden tai kaksi annosta vastaavaa AS03-adjuvanttia ja H5N1-kantaa sisältävää rokotetta.

- 18-vuotiaat ja sitä vanhemmat aikuiset: Sinulle annetaan yksi Pumarix-annos

Käyttö lapsille

Hyvin samanlaisesta rokotteesta (joka on valmistettu toisessa tuotantolaitoksessa) on rajoitetusti tietoja 3–9-vuotiaista lapsista, jotka saivat joko kaksi aikuisten annosta tai kaksi puolikasta aikuisten annoksesta kolmen viikon välein. Tietoja ei ole alle 3-vuotiaista lapsista eikä 10–17-vuotiaista lapsista.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Pumarix-rokotteen.

- He antavat rokotteen injektiona lihakseen
- Yleensä rokote annetaan olkavarteen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

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 ilmetä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä

- Kipu injektiokohdassa
- Päänsärky
- Väsymys
- Lihassärky, nivelkipu

Yleinen: voi ilmetä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä

- Punoitus ja turvotus injektiokohdassa
- Kuume
- Hikoilu
- Vilunväristykset
- Ripuli, pahoinvointi

Melko harvinainen: voi ilmetä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta

- Reaktiot injektiokohdassa kuten mustelmat, kovettuma, kutina, kuumotus
- Rauhasen turpoaminen niskassa
- Huimaus
- Huono olo

- Epätavallinen heikkous
- Oksentelu, vatsakipu, mahan happovaiva
- Unettomuus
- Käsien ja jalkojen pistely ja puutuminen
- Hengenahdistus
- Rintakipu
- Kutina, ihottuma
- Selkä- tai niskakipu, lihasten jäykkyys, lihaskrampit, kipu raajassa (kuten jalassa tai kädessä)

Muut haittavaikutukset lapsilla

Annettaessa 0,5 ml annos vastaavaa rokotetta 3–9-vuotiaille lapsille, kuumetta ilmeni useammin kuin annettaessa puolikas annos (0,25 ml) rokotetta. Kuumetta ilmeni myös useammin 6–9-vuotiailla kuin 3–5-vuotiailla. 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 samanlaista A/Indonesia/05/2005-rokotetta, 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 Pumarixilla. Jos havaitset jonkun alla esitetystä 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 Pumarixilla. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos näitä alla olevia haittavaikutuksia ilmenee.

Harvinainen: voi ilmetä enintään yhdellä käyttäjällä 1000:sta

- Vakava, pistävä tai jyskyttävä kipu yhdessä tai useammassa hermossa
- Verihiutaleiden niukkuus. Tämä voi aiheuttaa verenvuotoa tai mustelmia

Hyvin harvinainen: voi ilmetä enintään yhdellä käyttäjällä 10000:sta

- Vaskuliitti (verisuonten tulehdus, joka voi johtaa ihottumaan, nivelkipuun ja munuaisongelmiin).
- Aivojen ja hermojen ongelmia, kuten enkefalomyyliitti (keskushermoston tulehdus), neuriitti (hermotulehdus) ja Guillain-Barrén oireyhtymä (eräänlainen halvaus).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Pumarixin 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 alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Kun rokote on sekoitettu:

Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Säilytä alle 30 °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 Pumarix sisältää

- **Vaikuttava aine:**

Inaktivoitua, pillkottua influenssavirusta, joka sisältää antigeenia* seuraavasta viruskannasta

A/H5N1/Indonesia/5/2005-kaltainen kanta (PR8-IBCDC-RG2) 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). Adjuvantin avulla elimistön vaste rokotteeseen paranee.

- **Muut aineosat ovat:**

Tiomersaali, natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaatti, kaliumdivetyfosfaatti, kaliumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

Rokotteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Suspensio on läpikuultava tai lähes valkoinen himmeä suspensio, johon voi muodostua vähän sakkaa. Emulsio on melkein valkoinen homogeeninen neste.

Suspensio ja emulsio sekoitetaan ennen injektiota. Käyttövalmis rokote on melkein valkoinen emulsio.

Yksi Pumarix-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 lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

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

Polska

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi .

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteen ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoatieteellisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Pumarix 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. 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 5 ml 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.

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 Pumarixin 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 0,5 ml rokoteannos vedetään 1 ml ruiskuun ennen injektiota. Rokote annetaan lihakseen. On suositeltavaa käyttää neulaa, jonka maksimikoko on 23-G.
8. Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Sekoitettua rokotetta voidaan säilyttää joko jääkaapissa (2 – 8 °C:ssa) tai huoneenlämmössä (25– 30 °C:ssa). Jääkaapissa säilytettyä rokotetta on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ennen kuin annoksia vedetään ruiskuun.

Rokotetta ei saa antaa suoneen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE IV

**TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTELUT SUOSITUKSELLE
MYYNTELUVAN EHTOJEN MUUTTAMISESTA**

Tieteelliset johtopäätökset

Huomioiden lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) antaman arviointilausunnon koskien Pumarixin määrääikaista turvallisuuskatsausta (PSUR), PRAC:in tieteelliset johtopäätökset ovat:

Alle 6-vuotiailla todetun kuumeriskin suhteen PRAC ei ole samaa mieltä myyntiluvan haltijan kanssa siitä, että EU:ssa hyväksytty SmPC pitää sisällään asianmukaisen informaation tästä turvallisuuteen liittyvästä huolesta. Koska tämä on todettu riski, asianmukainen varoitus tulee lisätä kohtaan 4.4. Lisäksi kohtaa 4.8 pitää päivittää reaktogeenisuustiedoilla, jotka ilmenivät seuraavassa kolmessa tutkimuksessa: D-Pan H5N1-009, -013 ja -032.

Tästä syystä ja ottaen huomioon saatavilla oleva tieto kuumeen ilmaantumisesta lapsilla, PRAC pitää muutoksia tuoteinformaatioon perusteltuina.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on samaa mieltä PRAC:in tieteellisten johtopäätösten kanssa.

Perustelut suositukselle myyntiluvan ehtojen muuttamisesta

Pumarixiin liittyvien tieteellisten johtopäätösten perusteella CHMP katsoo, että lääkevalmisteen, jonka vaikuttavana aineena on pilkottua, inaktivoitua, puhdistettua influenssaviruksen A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kaltaista antigeenia (PR8-IBCDC-RG2), hyöty-riskisuhde on myönteinen tuoteinformaatioon esitettyjen muutosten osalta.

CHMP suosittelee myyntiluvan ehtojen muuttamista.