

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Adjupanrix, dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti.

Bóluefni gegn heimsfaraldri inflúensu (H5N1) (klofin veiruögn, deydd, ónæmisglætt)

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Eftir blöndun inniheldur 1 skammtur (0,5 ml):

Klofna inflúensuveiru, deydda, sem inniheldur mótefnavaka* sem jafngildir:

A/VíetNam/1194/2004 (H5N1)-líkum stofni sem notaður er (NIBRG-14) 3,75 míkrog**

* ræktuð í eggjum

** hemagglútínín (HA)

Bóluefnið er í samræmi við ráðleggingar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar og skilyrði Evrópusambandsins um viðbrögð við heimsfaraldri.

AS03-ónæmisglæðir samanstendur af skvaleni (10,69 mg), DL- α -tókóferóli (11,86 mg) og pólýsorbati 80 (4,86 mg).

Hettuglösin með dreifunni og fleytinu mynda fjölskammta ílát eftir blöndun. Sjá kafla 6.5 varðandi fjölda skammta í hverju hettuglasi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Bóluefnið inniheldur 5 míkrog af tíómersali og 5 mg af pólýsorbati 80 (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti.

Dreifan er litlaus, ljós, ópallýsandi vökvi.

Fleytið er hvít- til gulleitur, einsleitur mjólkurkenndur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn inflúensu þegar opinberlega hefur verið lýst yfir heimsfaraldri.

Adjupanrix skal nota samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir frá 18 ára aldri

Einn 0,5 ml skammtur á völdum degi.

Annan 0,5 ml skammt skal gefa þegar a.m.k. þrjár vikur eða allt að tólf mánuðir eru liðnir frá því að fyrri skammturinn var gefinn, til að ná hámarksverkun.

Samkvæmt mjög takmörkuðum upplýsingum gætu fullorðnir eldri en 80 ára þurft að fá tvöfaldan skammt af Adjupanrix á völdum degi og aftur að a.m.k. þremur vikum liðnum til að ná fram ónæmissvörun (sjá kafla 5.1)

Börn

Börn á aldrinum 6 mánaða og yngri en 36 mánaða:

Einn 0,125 ml skammtur (hver inndæling jafngildir fjórðungi úr fullorðinsskammti) á völdum degi. Seinni 0,125 ml skammturinn er gefinn a.m.k. þremur vikum eftir fyrri skammtinn til þess að ná hámarksverkun.

Börn og unglingar á aldrinum 36 mánaða og yngri en 18 ára:

Einn 0,25 ml skammtur (hver inndæling jafngildir hálfum fullorðinsskammti) á völdum degi. Seinni 0,25 ml skammturinn er gefinn a.m.k. þremur vikum eftir fyrri skammtinn til þess að ná hámarksverkun.

Börn yngri en 6 mánaða:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Adjupanrix hjá börnum yngri en 6 mánaða.

Lyfjagjöf

Ónæmisaðgerð skal gerð með inndælingu í vöðva.

Ef gefa skal tvöfaldan skammt skal sprauta í sinn hvorn útliminn, helst í axlarvöðva eða í framanverða hlið á læri (háð vöðvamassa).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Saga um bráðafnæmi (þ.e. lífshættulegt) af völdum einhvers innihaldsefnanna eða efnaleifa (eggja- og kjúklingapróteinum, eggjahvítu, formaldehýði, gentamisínsúlfati og natríumdeoxýkólati) í bóluefninu. Hins vegar, ef um heimsfaraldur er að ræða, getur verið rétt að gefa bóluefnið, að því tilskildu að búnaður til endurlífgunar sé tiltækur án tafar ef á þarf að halda. Sjá kafla 4.4.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eins og á við um öll bóluefni til inndælingar á viðeigandi læknishjálpi og eftirliti að vera til staðar ef mjög sjaldgæf bráðafnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi

Gæta skal varúðar þegar bóluefnið er gefið einstaklingum með þekkt ofnæmi (annað en bráðafnæmi) fyrir virka efninu, einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, tíómersali eða efnaleifum (eggja- og kjúklingapróteinum, eggjahvítu, formaldehýði, gentamisínsúlfati og natríumdeoxýkólati).

Samhliða veikindi

Ef aðstæður vegna heimsfaraldurs leyfa, skal fresta ónæmisaðgerð hjá sjúklingum með alvarlega hitasótt eða bráðar sýkingar.

Blóðflagnafæð og storkuraskanir

Adjupanrix skal ekki undir neinum kringumstæðum gefið í æð. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Adjupanrix undir húð. Heilbrigðisstarfsfólk þarf því að meta ávinning og hugsanlega áhættu við gjöf lyfsins hjá einstaklingum með blóðflagnafæð eða einhvern blæðingakvilla sem mæla gegn inndælingu í vöðva, nema mögulegur ávinningur vegi þyngra en hættan á blæðingum.

Vörn

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf AS03-ónæmisglæddra bóluefna fyrir eða á eftir öðrum tegundum af influensubóluefni sem ætlaðar eru til notkunar fyrir eða í heimsfaraldri.

Mótefnasvörun hjá sjúklingum með ónæmisbælingu vegna sjúkdóms eða lyfjameðferðar getur verið ófullnægjandi.

Ekki er víst að verndandi ónæmissvörun náist hjá öllum sem eru bólusettir (sjá kafla 5.1).

Yfirlið

Einstaklingar geta fallið í yfirlið eftir eða jafnvel fyrir hvers konar bólusetningu, vegna sálrænna viðbragða við sprautustungunni. Þessu geta fylgt nokkur taugafræðileg einkenni, svo sem tímabundnar sjóntruflanir, náladofi og þankippahreyfingar í útlimum, á meðan einstaklingurinn jafnar sig. Mikilvægt er að viðbragðsáætlun sé til staðar til að koma í veg fyrir slys vegna yfirliða.

Drómasýki

Faraldsfræðirannsóknir í tengslum við annað AS03-ónæmisglætt bóluefni (Pandemrix H1N1, sem framleitt er á sama framleiðslustað og Adjupanrix), í nokkrum Evrópulöndum benda til aukinnar hættu á drómasýki, með eða án máttleysiskasta (cataplexy), hjá bólusettum borið saman við óbólusetta einstaklinga. Hjá börnum/unglingum (allt að 20 ára) benda þessar rannsóknir til 1,4 til 8 viðbótartilvika hjá 100.000 bólusettum einstaklingum. Fyrirliggjandi faraldsfræðilegar upplýsingar fengnar hjá fullorðnum einstaklingum eldri en 20 ára benda til u.þ.b. 1 viðbótartilviks á hverja 100.000 bólusetta einstaklinga. Þessar upplýsingar benda til að þessi viðbótaráhætta hafi tilhneigingu til að minnka með hækkandi aldri við bólusetningu. Drómasýki hefur ekki komið fram í klínískum rannsóknum á Adjupanrix, hins vegar er ekki hægt að greina aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir í klínískum rannsóknum þegar nýgengi er jafn lítið og fyrir drómasýki ($\approx 1,1/100.000$ mannaár).

Börn

Klínískar upplýsingar um börn yngri en 6 ára, sem fengu tvo skammta af viðbragðsbóluefni gegn heimsfaraldri (pandemic preparedness vaccine) influensu (H5N1), benda til aukinnar tíðni hita ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ í holhönd) eftir gjöf seinni skammtsins. Því er ráðlagt að fylgjast með líkamshita og gera ráðstafanir til að lækka hita (t.d. hitalækkandi lyf, eftir því sem þörf er talin á) hjá ungum börnum (t.d. upp að u.þ.b. 6 ára aldri) eftir bólusetningu.

Hjálparefni

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Bóluefnið inniheldur 5 mg af pólýsorbati 80 í hverjum skammti. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf Adjupanrix samhliða öðrum bóluefnum. Ef samhliða gjöf annars bóluefnis er íhuguð skulu bóluefnin gefin í sinn útlíminn hvort. Hafa skal í huga að aukaverkanir geta orðið verri.

Ónæmissvörun getur orðið minni ef sjúklingurinn er í ónæmisbælandi meðferð.

Eftir influensubólusetningu, geta fölsk-jákvæð svör komið fram í sermisprófum með ELISA-aðferðinni til að mæla mótefni gegn alnæmisveiru-1 hjá mönnum (HIV-1), lifrabólguveiru C og einkum HTLV-1. Í slíkum tilvikum er Western blot-aðferðin neikvæð. Þessar skammvinnu fölsku jákvæðu niðurstöður geta verið vegna IgM-framleiðslu sem svörun við bóluefninu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Enn liggja engar upplýsingar fyrir um notkun Adjupanrix á meðgöngu.

Bóluefni sem inniheldur AS03-ónæmisglæði, sem inniheldur HA úr H1N1, hefur verið gefið konum á öllum þriðjungum meðgöngu. Upplýsingar um niðurstöður, frá að því að talið er yfir 200.000 konum sem hafa verið bólusettar á meðgöngu, eru takmarkaðar sem stendur. Engar vísbendingar komu fram um aukna hættu á aukaverkunum í yfir 100 meðgöngum sem fylgst var með í framskyggðri klínískri rannsókn.

Dýrarannsóknir, með notkun Adjupanrix, benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Niðurstöður frá barnshafandi konum sem bólusettar hafa verið með mismunandi árstíðabundnum bóluefnum, sem innihalda deyddar veirur en ekki ónæmisglæði, benda ekki til vanskapana eða eiturvekana á fóstur eða nýbura.

Íhuga má notkun Adjupanrix á meðgöngu ef hún er talin nauðsynleg, með hliðsjón af opinberum ráðleggingum.

Brjóstagjöf

Adjupanrix má nota hjá konum með barn á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sum áhrifin sem nefnd eru í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og stjórnunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Tíðni aukavekana sem skráðar eru hér á eftir hefur verið metin í klínískum rannsóknum hjá u.þ.b. 5.000 einstaklingum 18 ára og eldri, sem fengu lyfjasamsetningar af H5N1 bóluefni sem innihéldu A/Víetnam/1194/2004 (H5N1) stofn með a.m.k. 3,75 míkróg HA/AS03.

Í tveimur klínískum rannsóknum var lagt mat á tíðni aukaverkana hjá u.þ.b. 824 börnum á aldrinum 3 ár og yngri en 18 ára sem fengu hálfan fullorðinsskammt 0,25 ml sem innihélt A/Indónesía/2005 (H5N1) stofn með a.m.k. 1,9 míkrog HA/AS03.

Í þremur klínískum rannsóknum var lagt mat á tíðni aukaverkana hjá u.þ.b. 437 börnum á aldrinum 6 mánaða og yngri en 36 mánaða sem fengu annaðhvort hálfan fullorðinsskammt 0,25 ml (n=400) eða fjórðung úr fullorðinsskammti 0,125 ml (n=37).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá eru skráðar í eftirfarandi tíðniflokkum:

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum með viðbragðsbóluefni gegn heimsfaraldri (pandemic preparedness vaccine) eru taldar upp hér á eftir (sjá nánari upplýsingar um viðbragðsbóluefni gegn heimsfaraldri í kafla 5.1).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Fullorðnir

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir eftir skammt:

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Algengar	Eitlastækkanir
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Sundl, svefnhöfði, náladofi
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Einkenni frá meltingarvegi (s.s. ógleði, niðurgangur, uppköst, kviðverkir)
Húð og undirhúð	Algengar	Flekkblæðing á stungustað, aukin svitamyndun
	Sjaldgæfar	Kláði, útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir, liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Verkur, roði, bólga og herslismyndun á stungustað, þreyta, hiti
	Algengar	Hiti á stungustað og kláði á stungustað, flensulík veikindi, skjálfti
	Sjaldgæfar	Lasleiki

Börn

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir eftir skammt:

Börn 6 mánaða og yngri en 36 mánaða

Upplýsingar fyrir þennan aldurshóp eru fengnar úr sameinuðum öryggisupplýsingum úr 3 rannsóknum (D-PAN-H5N1-013, Q-PAN-H5N1-021 og Q-PAN-H5N1-023).

6 til <36 (mánaða)		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir

Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Pirringur/skapstyggð
Taugakerfi	Mjög algengar	Syfja
Meltingarfæri	Mjög algengar	Einkenni frá meltingarfærum (s.s. niðurgangur og uppköst)
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Útbrot/dröfnuútbrot
	Sjaldgæfar	Ofsakláði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar ¹	Hiti ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Mjög algengar	Verkur á stungustað
	Algengar	Roði á stungustað
	Algengar	Þroti á stungustað
	Sjaldgæfar	Hersli á stungustað
	Sjaldgæfar	Hrúður á stungustað
	Sjaldgæfar	Þroti í andliti
	Sjaldgæfar	Mar á stungustað
	Sjaldgæfar	Exem á stungustað
	Sjaldgæfar	Hnúður á bólusetningarsvæði

¹Hærrí tíðni hita kom fram eftir skammt 2 samanborið við skammt 1 hjá öllum aldurshópum.

Börn 36 mánaða og yngri en 18 ára

Upplýsingar fyrir þennan aldurshóp eru fengnar úr sameinuðum öryggisupplýsingum úr 2 rannsóknum (D-PAN-H5N1-032 og Q-PAN-H5N1-021).

Líffæraflokkur s	Tíðni		Aukaverkanir
	3 til <6 (ára)	6 til <18 (ára)	
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Sjaldgæfar	Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Sjaldgæfar	Pirringur/skapstyggð
Taugakerfi	Mjög algengar	Sjaldgæfar	Syfja
	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Höfuðverkur
	NR	Sjaldgæfar	Snertiskynsminnkun
	NR	Sjaldgæfar	Sundl
	NR	Sjaldgæfar	Yfirlið
	NR	Sjaldgæfar	Skjálfti
Meltingarfæri	Algengar		Einkenni frá meltingarfærum (s.s. ógleði, niðurgangur, uppköst og kviðverkur)
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar		Útbrot
	NR	Algengar	Ofsvitnun
	NR	Sjaldgæfar	Sár á húð
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Vöðvaverkur
	NR	Sjaldgæfar	Stirðleiki í stoðkerfi
	NR	Mjög algengar	Liðverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar		Verkur á stungustað
	Algengar ¹		Hiti ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Algengar		Roði á stungustað
	Algengar		Þroti á stungustað
	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Þreyta
	Sjaldgæfar	Algengar	Hrollur
	Sjaldgæfar	NR	Mar á stungustað
	Sjaldgæfar		Kláði á stungustað
	NR	Sjaldgæfar	Verkur í handarkrika

¹Hærrí tíðni hita kom fram eftir skammt 2 samanborið við skammt 1 hjá öllum aldurshópum.

NR= Ekki tilkynnt

Svipaðar niðurstöður fyrir aukaverkanabyrði (reactogenicity) fengust í klínískri rannsókn (D-PAN-H5N1-009) sem var gerð hjá börnum á aldrinum 3 til 5 ára og 6 til 9 ára; þar sem 102 börn fengu tvo 0,25 ml skammta af Adjupanrix. Í rannsókninni var hiti algengur en engin aukning á tíðni sást eftir seinni skammt frumbólusetningarinnar. Að auki komu eftirfarandi aukaverkanir fram: flekkblæðing á stungustað, skjálfti og aukin svitamyndun. Allar þrjár aukaverkanirnar voru algengar.

Eftir að lyfið kom á markað

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Adjupanrix eftir markaðssetningu.

AS03-ónæmisglædd bóluefni sem innihalda 3,75 míkróg HA úr A/California/7/2009 (H1N1)

Eftir markaðssetningu AS03-ónæmisglæddra bóluefna sem innihalda 3,75 míkróg HA úr A/California/7/2009 (H1N1) hafa eftirtaldar aukaverkanir verið skráðar:

Ónæmiskerfi

Bráðaofnæmi, ofnæmisviðbrögð

Taugakerfi

Hitakrampar

Húð og undirhúð

Ofsabjúgur, útbreidd viðbrögð í húð, ofsakláði

Þrígild bóluefni sem ekki eru af heimsfaraldursstofni

Eftir markaðssetningu þrígildra bóluefna, sem ekki eru af heimsfaraldursstofni, hafa auk þess eftirtaldar aukaverkanir verið skráðar:

Mjög sjaldgæfar:

Taugaverkir, tímabundin blóðflagnafæð.

Koma örsjaldan fyrir:

Æðabólga sem tímabundið tekur til nýrna.

Taugasjúkdómar, svo sem heila- og mænubólga, taugabólga og Guillain Barré-heilkenni.

Lyfið inniheldur tíómersal (lífrænt kvikasilfursamband) sem rotvarnarefni og því er hugsanlegt að næmingarviðbrögð (sensitisation reactions) komi fram (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Inflúensubóluefni, ATC flokkur: J07BB02.

Lyfhrif

Þessi kafli lýsir klínískri reynslu af notkun viðbragðsbóluefnanna gegn heimsfaraldri.

Viðbragðsbóluefni gegn heimsfaraldri innihalda mótefnavaka gegn influensu sem eru frábrugðnir mótefnavökum þeirra influensuveira sem nú eru að ganga. Þessa mótefnavaka má líta á sem „nýja“ mótefnavaka sem líkja eftir aðstæðum þar sem hópurinn sem á að bólusetja hefur engin mótefni fyrir. Upplýsingar sem fást með notkun viðbragðsbóluefnisins gegn heimsfaraldri styðja bólusetningaráætlun sem líklegt er að verði notuð fyrir bóluefnið í heimsfaraldri þar sem upplýsingar um klínísku ónæmingargetu, öryggi og viðbrögð við bóluefninu sem fást með viðbragðsbóluefnum gegn heimsfaraldri eru mikilvægar varðandi bóluefni sem nota skal í heimsfaraldri.

Fullorðnir

Fullorðnir á aldrinum 18-60 ára

Í klínískum rannsóknum, þar sem lagt var mat á ónæmingargetu AS03-ónæmisglædds bóluefnis, sem innihélt 3,75 míkrogr HA úr A/Víetnam/1194/2004, hjá einstaklingum á aldrinum 18-60 ára, var hemagglútínín (HA)-mótefnasvörun eftirfarandi:

HA-mótefni	Ónæmissvörun við A/Víetnam/1194/2004				
	0, 21 dags áætlun (D-Pan-H5N1-002)		0, 6 mánaða áætlun (D-Pan-H5N1-012)		
	21 degi eftir 1. skammt N=925	21. degi eftir 2. skammt N=924	21 degi eftir 1. skammt N=55	7 dögum eftir 2. skammt N=47	21 degi eftir 2. skammt N=48
Hlutfall ónæmisvarnar ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Hlutfall mótefnavendingar ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Stuðull mótefnavendingar ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹hlutfall ónæmisvarnar: hlutfall einstaklinga með títra hemagglútínínhindrunar (HI) $\geq 1:40$;

²hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

³mótefnasvörunarstuðull: hlutfall meðaltalsmótefnastyrks (geometric mean titre (GMT)) eftir og fyrir bólusetningu.

Eftir gjöf tveggja skammta með 21 dags eða 6 mánaða millibili, hafði títri hlutleysandi mótefna í sermi fjórfaldast hjá 96,0% þátttakenda og 98-100% höfðu títra sem var a.m.k. 1:80.

Þátttakendum í D-Pan-H5N1-002 var fylgt eftir varðandi endingu ónæmissvörunarinnar. Hlutfall ónæmisvarnar 6, 12, 24 og 36 mánuðum eftir fyrsta skammtinn var eftirfarandi:

HA-mótefni	Ónæmissvörun við A/Víetnam/1194/2004			
	6 mán. eftir 1. skammt N=256	12 mán. eftir 1. skammt N=559	24 mán. eftir 1. skammt N=411	36 mán. eftir 1. skammt N=387
Hlutfall ónæmisvarnar ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

¹hlutfall ónæmisvarnar: hlutfall einstaklinga með títra hemagglútínínhindrunar (HI) $\geq 1:40$

Í klínískri rannsókn (Q-Pan-H5N1-001) þar sem 140 einstaklingum á aldrinum 18-60 ára voru gefnir tveir skammtar af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkrogr HA úr A/Indónesía/05/2005 á degi 0 og 21, kom fram eftirfarandi HA-mótefnasvörun:

HA-mótefni	Ónæmissvörun við A/Indónesía/05/2005		
	Dagur 21 N=140	Dagur 42 N=140	Dagur 180 N=138
Hlutfall ónæmisvarnar ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Hlutfall mótefnavendingar ²	45,7%	96,4%	48,6%
Stuðull mótefnavendingar ³	4,7	95,3	5,2

¹hlutfall ónæmisvarnar: hlutfall einstaklinga með títra hemagglútíninhindrunar (HI) $\geq 1:40$;

²hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

³stuðull mótefnavendingar: hlutfall meðaltalsmótefnastyrks (geometric mean titre (GMT)) eftir og fyrir bólusetningu.

Fjórföld aukning í títra hlutleysandi mótefna í sermi greindist hjá 79,2% einstaklinga tuttugu og einum degi eftir fyrsta skammtinn, 95,8%, tuttugu og einum degi eftir seinni skammtinn og 87,5% sex mánuðum eftir seinni skammtinn.

Í annarri rannsókn fengu 49 einstaklingar á aldrinum 18-60 ára tvo skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Indónesía/05/2005 á degi 0 og 21. Á degi 42 var HA-mótefnavendingin 98%, allir einstaklingar höfðu ónæmissvörn og stuðull mótefnavendingar var 88,6. Að auki höfðu allir einstaklingar hlutleysandi mótefnatítur sem var a.m.k. 1:80.

Krossónæmissvörun framkölluð af AS03-ónæmisglæddu bóluefni, sem inniheldur 3,75 míkróg HA úr A/Víetnam/1194/2004 (H5N1)

And-HA-svörun gegn A/Indónesía/5/2005 eftir gjöf AS03-ónæmisglædds bóluefnis sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Víetnam/1194/2004, var eftirfarandi:

HA mótefni	A/Indónesía/5/2005		
	0, 21 dags áætlun (D-Pan-H5N1-002)	0, 6 mánaða áætlun (D-Pan-H5N1-012)	
	21 degi eftir 2. skammt N=924	7 dögum eftir 2. skammt N=47	21 degi eftir 2. skammt N=48
Hlutfall ónæmisvarnar* ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Hlutfall mótefnavendingar ²	50,2%	74,5%	83,3%
Stuðull mótefnavendingar ³	4,9	12,9	18,5

*and-HA $\geq 1:40$

¹hlutfall ónæmisvarnar: hlutfall einstaklinga með títra hemagglútíninhindrunar (HI) $\geq 1:40$;

²hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

³stuðull mótefnavendingar: hlutfall meðaltalsmótefnastyrks (geometric mean titre (GMT)) eftir og fyrir bólusetningu.

Títur hlutleysandi mótefna í sermi gegn A/Indónesía/5/2005 hafði fjórfaldast hjá >90% einstaklinga eftir tvo skammta óháð áætlun. Eftir tvo skammta sem gefnir voru með 6 mánaða millibili höfðu allir einstaklingar títra sem voru a.m.k. 1:80.

Þátttakendum í rannsókninni D-Pan-H5N1-002 var fylgt eftir varðandi endingu HA-mótefna gegn A/Indónesía/5/2005. Hlutfall ónæmisvarnar var 2,2% eftir 6 mánuði, 4,7% eftir 12 mánuði, 2,4% eftir 24 mánuði og 7,8% eftir 36 mánuði.

Í annarri rannsókn (D-Pan-H5N1-007) hjá 50 einstaklingum á aldrinum 18-60 ára var hlutfall HA ónæmisvarnar 21 degi eftir gjöf seinni skammtsins af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt

3,75 míkróg HA úr A/Víetnam/1194/2004, 20% gegn A/Indónesía/5/2005, 35% gegn A/Anhui/01/2005 og 60% gegn A/Tyrkland/Tyrkland/1/2005.

Krossónæmissvörun framkölluð af AS03-ónæmisglæddu bóluefni, sem inniheldur 3,75 míkróg HA úr A/Indónesía/05/2005 (H5N1)

HA mótefnasvörun við A/Víetnam/1194/2004 eftir gjöf tveggja skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Indónesía/05/2005 hjá 140 einstaklingum á aldrinum 18-60 ára, var eftirfarandi:

HA mótefni	Ónæmissvörun við A/Víetnam/1194/2004	
	Dagur 21 N=140	Dagur 42 N=140
Hlutfall ónæmisvarnar ¹	15%	59,3%
Hlutfall mótefnavendingar ²	12,1%	56,4%
Stuðull mótefnavendingar ³	1,7	6,1

¹hlutfall ónæmisvarnar: hlutfall einstaklinga með títra hemagglútínínhindrunar (HI) $\geq 1:40$;

²hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

³stuðull mótefnavendingar: hlutfall meðaltalsmótefnastyrks (geometric mean titre (GMT)) eftir og fyrir bólusetningu.

Á degi 180 var hlutfall ónæmissvörunar 13%.

Fjórföld aukning í títra hlutleysandi mótefna í sermi gegn A/Víetnam greindist hjá 49% einstaklinga tuttugu og einum degi eftir fyrsta skammtinn, 67,3%, tuttugu og einum degi eftir seinni skammtinn og 44,9% sex mánuðum eftir seinni skammtinn.

Aðrar áætlanir

Í D-H5N1-012 rannsókninni var lengra bólusetningartímabil rannsakað, þar sem hópi einstaklinga 18-60 ára voru gefnir tveir skammtar af Adjupanrix með 6 mánaða eða 12 mánaða millibili. Tuttugu og einum degi eftir seinni skammtinn var hlutfall ónæmisvarnar 89,6% og svörunarhlutfall bóluefnisins 95,7% gegn A/Víetnam/1194/2004 hjá einstaklingum sem fengu bóluefnið með 6 mánaða millibili. Tuttugu og einum degi eftir seinni skammtinn var hlutfall ónæmisvarnar 92,0% og svörunarhlutfall bóluefnisins 100% hjá þeim sem fengu bóluefnið með 12 mánaða millibili.

Í þessari rannsókn kom einnig fram krossónæmissvörun gegn A/Indónesíu/5/2005.

Tuttugu og einum degi eftir seinni skammtinn var hlutfall ónæmisvarnar 83,3% og svörunarhlutfall bóluefnisins 100% hjá þeim sem fengu bóluefnið með 6 mánaða millibili. Tuttugu og einum degi eftir seinni skammtinn var hlutfall ónæmisvarnar 84,0% og svörunarhlutfall bóluefnisins 100% hjá þeim sem fengu bóluefnið með 12 mánaða millibili.

Einn skammtur af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 míkróg HA úr A/Indónesía/05/2005 gefinn eftir gjöf eins eða tveggja skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 míkróg HA úr A/Víetnam/1194/2004

Í klínískri rannsókn (D-Pan-H5N1-012) fengu einstaklingar á aldrinum 18-60 ára skammt af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA ýmist úr A/Víetnam/1194/2004 eða A/Indónesía/5, sex mánuðum eftir að hafa fengið einn eða tvo hleðsluskammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Víetnam/1194/2004 á degi 0 eða degi 0 og 21. Svörunin gegn HA var eftirfarandi:

HA mótefni	Við A/Víetnam 21 degi eftir örvun með A/Víetnam N=46		Við A/Indónesíu 21 degi eftir örvun með A/Indónesíu N=49	
	Eftir einn hleðsluskammt	Eftir tvo hleðsluskammta	Eftir einn hleðsluskammt	Eftir tvo hleðsluskammta
Hlutfall ónæmisvarnar ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Hlutfall mótefnavendingar örvunarskammts ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Örvunarstuðull ³	29,2	11,5	55,3%	45,6

¹hlutfall ónæmisvarnar: hlutfall einstaklinga með títra hemagglútíninhindrunar (HI) $\geq 1:40$;

²hlutfall mótefnavendingar örvunarskammts: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir gjöf örvunarskammts og hafa verndandi ónæmistíttra sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir gjöf örvunarskammts og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

³örvunarstuðull: hlutfall meðaltalsmótefnastyrks (geometric mean titre (GMT)) eftir og fyrir gjöf örvunarskammts.

Óháð því hvort einn eða tveir hleðsluskammtar af bóluefni höfðu verið gefnir 6 mánuðum fyrr, var hlutfall mótefnavagnar við A/Indónesíu $>80\%$ eftir gjöf skammts af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkrog HA úr A/Víetnam/1194/2004 og hlutfall ónæmisvarnar við A/Víetnam var $>90\%$ eftir gjöf skammts af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkrog HA úr A/Indónesía/05/2005. Allir einstaklingar náðu títra hlutleysandi mótefna a.m.k. 1:80 gegn báðum stofnunum tveimur óháð tegund HA í bóluefninu og fyrri fjölda skammta.

Í annarri klínískri rannsókn (D-Pan-H5N1-015) fengu 39 einstaklingar á aldrinum 18-60 ára skammt af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkrog HA úr A/Indónesía/05/2005, fjórtán mánuðum eftir að hafa fengið tvo skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkrog HA úr A/Víetnam/1194/2004 á degi 0 og degi 21. Hlutfall ónæmisvarnar við A/Indónesíu 21 degi eftir gjöf örvunarskammtsins var 92% og 69,2% á degi 180.

Í annarri klínískri rannsókn (D-Pan-H5N1-038) fengu 387 einstaklingar á aldrinum 18-60 ára 1 skammt af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkrog HA úr A/Indónesía/05/2005, 36 mánuðum eftir að hafa fengið tvo skammta af A/Víetnam/1194/2004. Hlutfall ónæmisvarnar var 100%, hlutfall mótefnavendingar eftir örvun 99,7% og örvunarþáttur 123,8, gegn A/Indónesía/5/2005 21 degi eftir örvunarbólusetningu.

Eldri fullorðnir (>60 ára)

Í annarri klínískri rannsókn (D-Pan-H5N1-010) fengu 297 einstaklingar >60 ára (skipt í aldursbilin frá 61 til 70, 71 til 80 og >80 ára) stakan eða tvöfaldan skammt af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkrog HA úr A/Víetnam/1194/2004 (H5N1) á degi 0 og 21. Á degi 42 var HA-mótefnasvörin eftirfarandi:

HA-mótefni	Ónæmisvörn við A/Víetnam/1194/2004 (D42)					
	61 til 70 ára		71 til 80 ára		> 80 ára	
	Stakur skammtur N=91	Tvöfaldur skammtur N=92	Stakur skammtur N=48	Tvöfaldur skammtur N=43	Stakur skammtur N=13	Tvöfaldur skammtur N=10
Hlutfall ónæmisvarnar ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Hlutfall mótefnavendingar ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Stuðull mótefnavendingar ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹hlutfall ónæmisvarnar: hlutfall einstaklinga með títra hemagglútíninhindrunar (HI) $\geq 1:40$;

²hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistíttra sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

³stuðull mótefnavendingar: hlutfall meðaltalsmótefnastyrks (geometric mean titre (GMT)) eftir og fyrir bólusetningu.

Þrátt fyrir að viðunandi ónæmissvörun hafi komið fram á degi 42 eftir gjöf tveggja stakra skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Víetnam/1194/2004 (H5N1), kom hærri svörun fram eftir tvær gjafir tvöfalda skammta af bóluefni.

Mjög takmarkaðar upplýsingar frá sermineikvæðum einstaklingum >80 ára (N=5) sýndu að enginn fékk ónæmisvörn eftir gjöf tveggja stakra skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Víetnam/1194/2004 (H5N1). Hlutfall ónæmisvarnar á degi 42 eftir tvær gjafir tvöfalda skammta af bóluefni var hins vegar 75%.

Þátttakendum í D-Pan-H5N1-010 var fylgt eftir varðandi endingu ónæmissvörunarinnar. Hlutfall ónæmisvarnar 6, 12 og 24 mánuðum eftir bólusetningu var eftirfarandi:

HA-mótefni	Ónæmissvörun við A/Víetnam/1194/2004					
	6 mánuðum eftir bólusetningu		12 mánuðum eftir bólusetningu		24 mánuðum eftir bólusetningu	
	Stakur skammtur (N=140)	Tvöfaldur skammtur (N=131)	Stakur skammtur (N=86)	Tvöfaldur skammtur (N=81)	Stakur skammtur (N=86)	Tvöfaldur skammtur (N=81)
Hlutfall ónæmisvarnar ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

¹hlutfall ónæmisvarnar: hlutfall einstaklinga með títra hemagglútínínhindrunar (HI) $\geq 1:40$

Að auki fjórfaldaðist títri hlutleysandi mótefna hjá 44,8% og 56,1% einstaklinga, í viðeigandi skammtahópum, frá degi 0 til dags 42 og 96,6% og 100% einstaklinga höfðu títra a.m.k. 1:80 á degi 42.

Tólf og tuttugu og fjórum mánuðum eftir bólusetningu var títri hlutleysandi mótefna eftirfarandi:

Hlutleysandi mótefni í sermi	Ónæmissvörun við A/Víetnam/1194/2004			
	12 mánuðum eftir bólusetningu		24 mánuðum eftir bólusetningu	
	Stakur skammtur N=51	Tvöfaldur skammtur N=54	Stakur skammtur N=49	Tvöfaldur skammtur N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Hlutfall mótefnavendingar ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq 1:80$ ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹Geometric Mean Titre = meðaltalsmótefnastyrkur

²4 föld aukning á títra hlutleysandi mótefna

³hlutfall einstaklinga sem höfðu títra hlutleysandi mótefna a.m.k. 1:80

Hjá 297 einstaklingum á aldrinum >60 ára var hlutfall HA-ónæmisvarnar og mótefnavendingar gegn A/Indónesía/5/2005 á degi 42 eftir tvo skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Víetnam/1194/2004, 23% og stuðull mótefnavendingar var 2,7. Títri hlutleysandi mótefna a.m.k. 1:40 náðist hjá 87% einstaklinga og a.m.k. 1:80 hjá 67% af þeim 87 sem voru prófaðir.

Þátttakendum í rannsókninni D-Pan-H5N1-010 sem fengu staka skammta var fylgt eftir varðandi endingu HA-mótefna gegn A/Indónesía/5/2005. Hlutfall ónæmisvarnar var 16,3% eftir 12 mánuði og 4,7% eftir 24 mánuði. Hlutfall mótefnavendingar fyrir hlutleysandi mótefni gegn A/Indónesía/5/2005 var 15,7% eftir 12 mánuði og 12,2% eftir 24 mánuði. Hlutfall einstaklinga sem náðu títra hlutleysandi mótefna $>1/80$ var 54,9% eftir 12 mánuði og 44,9% eftir 24 mánuði.

Börn á aldrinum 6 mánaða til <18 ára

Börn á aldrinum 6 mánaða til <36 mánaða

Í klínískri rannsókn (Q-Pan-H5N1-023) fengu 37 börn á aldrinum 6 til <36 mánaða tvo 0,125 ml skammta sem innihéldu A/Indónesía/2005 H5N1 stofn á degi 0 og 21.

Hlutfall mótefnavendingar fyrir HA ónæmissvörun við einsleitum (A/Indónesía/05/2005) stofni hjá þessum aldurshóp á degi 42 (21 degi eftir seinni skammtinn) var eftirfarandi:

HA mótefni	Ónæmissvörun við A/Indónesía /05/2005 (0,125 ml)
	21 degi eftir seinni skammtinn (dag 42) N ¹ =33
Hlutfall mótefnavendingar ²	100%
Stuðull mótefnavendingar ³	168,2

¹greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun

²hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítta sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast

³stuðull mótefnavendingar: hlutfall margföldunarumhverfu títra hemagglútínínhindrunar (HI) eftir og fyrir (dag 0) bólusetningu.

Hjá börnum 6 til <36 mánaða sem fengu 0,125 ml skammt af (Q-Pan H5N1-023) voru 100% (N=31) með svörun við bóluefninu A/Indónesía/05/2005, 96,9% (N=32) voru með svörun við misleitum stofni A/Víetnam/1194/2004 og 96,9% (N=32) voru með svörun við misleitum stofni A/anda/Bangladesh/19097/2013.

Þátttakendur í Q-Pan-H5N1-023 var fylgt eftir með tilliti til endingar HA ónæmissvörunar við einsleitum A/Indónesía/05/2005 stofni og misleitum A/anda/Bangladesh/19097 stofni, A/Víetnam/1194/2004 og A/fálka/Washington/41088-6/2014 stofni eftir 12 mánuði. Hlutfall mótefnavendingar 12 mánuðum eftir seinni skammtinn hjá börnum á aldrinum 6 til <36 mánaða var eftirfarandi:

HA mótefni	0,125 ml			
	Ónæmissvörun við A/Indónesía/05/2005	Ónæmissvörun við A/anda/Bangladesh /19097/2013	Ónæmissvörun við A/Víetnam/1194 /2004	Ónæmissvörun við A/fálka /Washington/41088-6/2014
	12 mánuðum eftir seinni skammtinn N ¹ =33	12 mánuðum eftir seinni skammtinn N ¹ =29	12 mánuðum eftir seinni skammtinn N ¹ =29	12 mánuðum eftir seinni skammtinn N ¹ =29
Hlutfall mótefna- vendingar ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun, dag 385 (ending)

²hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítta sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast.

Eftir frumbólusetningu í Q-PAN-H5N1-023 rannsókninni með tveimur 0,125 ml skömmtum sem innihéldu A/Indónesía/2005 (H5N1) stofn, einum örvunarskammti með sama Q-H5N1 bóluefninu sem var gefinn eftir 12 mánuði. HA ónæmissvörun gegn A/Indónesía/05/2005 var metin 7 dögum eftir örvunarskammtinn. Hlutfall mótefnavendingar var eftirfarandi:

HA mótefni	0,125 ml			
	Ónæmissvörun við A/Indónesía/05/2005	Ónæmissvörun við A/anda	Ónæmissvörun við A/Víetnam/1194 /2004	Ónæmissvörun við A/fálka

		/Bangladesh/19097 /2013		/Washington/41088- 6/2014
	7 dögum eftir örvunarskammtinn N ¹ =33	7 dögum eftir örvunarskammtinn N ¹ =29	7 dögum eftir örvunarskammtinn N ¹ =29	7 dögum eftir örvunarskammtinn N ¹ =29
Hlutfall mótefna- vendingar ²	100%	100%	100%	51,7%

¹greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun, dag 394 eftir örvunarskammt

²hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítta sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast.

Börn á aldrinum 36 mánaða til <18 ára

Í klínískri rannsókn (D-Pan-H5N1-032) fengu 312 börn á aldrinum 3 til <18 ára tvo 0,25 ml skammta sem innihéldu A/Indónesía /005 H5N1 stofn á degi 0 og 21. Niðurstöðurnar hér á eftir eru frá hópnum sem fengu 2 skammta (dag 0, dag 21) af H5N1 Indónesía og 1 örvunarskammt (dag 182) af H5N1 Tyrkland (1,9 míkrog HA + AS03_B), 1 skammt (dag 364) af Havrix. Tuttugu og einum degi eftir seinni skammtinn (dag 42) var ónæmissvörun með tilliti til hlutfalls mótefnavendingar gegn einsleitum stofni eftirfarandi:

HA mótefni	Ónæmissvörun við A/Indónesía/05/2005		Ónæmissvörun við A/Tyrkland/01/2005	
	21 degi eftir seinni skammtinn N ¹ =155		21 degi eftir seinni skammtinn N ¹ =155	
	3 til <10 ára N ² =79	10 til <18 ára N ² =76	3 til <10 ára N ² =79	10 til <18 ára N ² =76
Hlutfall mótefnavendingar ³	100%	98,7%	100%	97,4%
Stuðull mótefnavendingar ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹dagur 42 greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun;

²dagur 42 greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun fyrir tiltekinn aldurshóp;

³hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítta sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

⁴stuðull mótefnavendingar: hlutfall margföldunarumhverfu títra hemagglútínínhindrunar (HI) eftir og fyrir (dag 0) bólusetningu.

Þátttakendum í D-Pan-H5N1-032 var fylgt eftir með tilliti til endingar ónæmissvörunar við einsleitum A/Indónesía/05/2005 stofni og misleitum A/Tyrkland/01/2005 stofni eftir 6 mánuði. Hlutfall mótefnavendingar á degi 182 hjá börnum 3 til <18 ára var eftirfarandi:

HA mótefni	Ónæmissvörun við A/Indónesía/05/2005		Ónæmissvörun við A/Tyrkland/01/2005	
	0, 21 dags áætlun		0, 21 dags áætlun	
	Dagur 182 N ¹ =155		Dagur 182 N ¹ =155	
	3 til <10 ára N ² =79	10 til <18 ára N ² =76	3 til <10 ára N ² =79	10 til <18 ára N ² =76
Hlutfall mótefnavendingar ³	83,5%	73,7%)	55,7%	40,8%
Stuðull mótefnavendingar ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹dagur 42 greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun;

²dagur 42 greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun fyrir tiltekinn aldurshóp;

³hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítu sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

⁴stuðull mótefnavendingar: hlutfall margföldunarumhverfu títra hemagglútínínhindrunar (HI) eftir og fyrir (dag 0) bólusetningu.

Eftir frumbólusetningu með tveimur 0,25 ml skömmtum sem innihéldu A/Indónesía/2005 (H5N1) stofn var einn örvunarskammtur af D-H5N1 með A/Tyrkland/2005/HA gefinn börnum á aldrinum 3 til <18 ára eftir 6 mánuði (D-PAN-H5N1-032). Mótefnamyndun eftir örvunarskammt gegn A/Indónesía/05/2005 var metin eftir 10 daga (dag 192) og ending mótefna 6 mánuðum (dag 364) eftir örvunarskammtinn. Hlutfall mótefnavendingar og stuðull mótefnavendingar við þessa tímapunkta var eftirfarandi:

HA mótefni	Ónæmissvörun við A/Indónesía/05/2005 ¹	
	Dagur 192 N ¹ =127	
	3 til <10 ára N ² =68	10 til <18 ára N ² =59
Hlutfall mótefnavendingar ⁵	100%	100%
Stuðull mótefnavendingar ⁶	142,6	94,4
	Dagur 364 N ³ =151	
	3 til <10 ára N ⁴ =79	10 til <18 ára N ⁴ =72
Hlutfall mótefnavendingar ⁵	100%	100%
Stuðull mótefnasvendingar ⁶	42,4	30,4

¹mánuður 6 greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun;

²mánuður 6 greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun fyrir tiltekinn aldurshóp;

³mánuður 12 greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun;

⁴mánuður 12 greiningarhópur fyrir ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun fyrir tiltekinn aldurshóp;

⁵hlutfall mótefnavendingar: hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermineikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítu sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermijákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

⁶stuðull mótefnavendingar: hlutfall margföldunarumhverfu títra hemagglútínínhindrunar(HI) eftir og fyrir bólusetningu (dag 0).

Svipaðar niðurstöður með tilliti til ónæmingargetu vegna frumbólusetningar fengust í klínískri rannsókn (D-PAN-H5N1-009) sem gerð var með 102 börnum 3 til 5 ára og 6 til 9 ára sem fengu tvo 0,25 ml skammta af Adjupanrix með A/Víetnam/1194/2004. Í rannsókninni var enn fremur lagt mat á endingu gegn einsleitum stofni A/Víetnam/1194/2004 allt að 24 mánuðum eftir seinni skammtinn. Hlutfall mótefnavendingar var 38,3% hjá 3-5 ára og 22,9% hjá 6-9 ára í mánuði 24. Krossmótefnasvörun við misleitum stofni A/Indónesía/05/2005 kom einnig fram og þótt hún færi minnkandi var hún til staðar í allt að 24 mánuði eftir seinni skammtinn.

Upplýsingar úr rannsóknum öðrum en klínískum:

Hæfni til að örva vernd gegn einsleitum og misleitum bóluefnastofnum var metin á annan hátt en klínískan með sýklaáreitislíkönum í frettum (dýr af marðarætt) (ferret challenge model).

Í hverri tilraun voru fjórir hópar með sex frettum hver, sem voru bólusettir í vöðva með AS03 ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt HA úr H5N1/A/Víetnam/1194/04 (NIBRG-14). Í einsleita sýklaáreitisprófinu voru notaðir skammtar með 15, 5, 1,7 eða 0,6 míkróg af HA og í misleita sýklaáreitisprófinu voru notaðir skammtar með 15, 7,5, 3,8 eða 1,75 míkróg af HA. Í

samanburðarhópnum voru frettur sem höfðu verið bólusettar með ónæmisglæði eingöngu, bóluefni án ónæmisglæðis (15 míkrog HA) eða saltlausn með fosfatstuðpúða. Frettur voru bólusettar á degi 0 og 21 og áreittar með sýklum í barka á degi 49 með banvænum skammti af annaðhvort H5N1/A/Víetnam/1194/04 (NIBRG-14) eða misleitu H5N1/A/Indónesía/5/05. Af dýrunum sem fengu bóluefni með ónæmisglæði voru 87% vernduð gegn banvænu einsleitu sýklaáreiti og 96% gegn misleitu sýklaáreiti. Dreifing veira um efri hluta öndunarvegs var einnig minni í bólusettum dýrum miðað við samanburðardýr, sem bendir til minni hættu á veirusmiti. Í samanburðarhópnum sem fékk ekki ónæmisglæði og samanburðarhópnum sem fékk ónæmisglæði dóu öll dýrin eða þeim þurfti að lóga þar sem þau voru dauðvona þremur til fjórum dögum eftir að sýklaáreiti hófst.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“.

Þetta þýðir að af vísindalegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, bráðum eiturverkunum og eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli, eiturverkunum á kvenfrjósemi, fósturvísi, fóstur og nýbura (til loka brjóstagjafar).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hettuglas með dreifu:

Pólýsorbit 80

Oktoxinól 10

Tíómersal

Natríumklóríð (NaCl)

Tvínatríumhýdrógenfosfatdódekahýdrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)

Kalíumtvíhýdrógenfosfat (KH_2PO_4)

Kalíumklóríð (KCl)

Magnésíumklóríðhexahýdrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)

Vatn fyrir stungulyf

Hettuglas með fleyti:

Natríumklóríð (NaCl)

Tvínatríumhýdrógenfosfat (Na_2HPO_4)

Kalíumtvíhýdrógenfosfat (KH_2PO_4)

Kalíumklóríð (KCl)

Vatn fyrir stungulyf

Sjá kafla 2 varðandi ónæmisglæða.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

5 ár.

Bóluefnið skal nota innan 24 klst. frá blöndun. Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika við notkun, í 24 klst. við 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ein pakkning inniheldur:

- einn pakka með 10 hettuglösum (gler af tegund I) með 2,5 ml af dreifu með tappa (bútýlgúmmí).
- einn pakka með 10 hettuglösum (gler af tegund I) með 2,5 ml af fleyti með tappa (bútýlgúmmí).

Rúmmál lausnarinnar eftir blöndun 1 hettuglass af dreifu (2,5 ml) og 1 hettuglass af fleyti (2,5 ml) samsvarar 10 skömmtum af bóluefni (5 ml).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Adjupanrix samanstendur af tveimur ílátum:

Dreifa: Fjölskammta hettuglas sem inniheldur mótefnavakann,

Fleyti: Fjölskammta hettuglas sem inniheldur ónæmisglæðinn.

Fyrir gjöf skal blanda hlutunum tveimur saman.

Leiðbeiningar um blöndun og gjöf bóluefnisins:

1. Áður en hlutunum tveimur er blandað saman skulu fleytið (ónæmisglæðir) og dreifan (mótefnavaki) látna ná stofuhita (í að lágmarki 15 mínútur); hvort hettuglas um sig skal hrist og skoðað m.t.t. aðskotahluta og/eða óeðlilegs útlits. Ef um annað hvort er að ræða (þ.m.t. gúmmíagnir úr tappanum), skal ekki blanda bóluefnið.
2. Bóluefnið er blandað með því að draga allt innihald hettuglassins sem inniheldur ónæmisglæðinn upp með 5 ml sprautu og bæta því út í hettuglasið sem inniheldur mótefnavakann. Mælt er með því að nota 23-G-nál á sprautuna. Ef þessi stærð af nál er hins vegar ekki fáanleg, má nota 21-G-nál. Hettuglasinu sem inniheldur ónæmisglæðinn skal haldið á hvolfi til að auðveldara sé að draga upp allt innihaldið.
3. Eftir að ónæmisglæðinum hefur verið bætt við mótefnavakann, skal hrista blönduna vel. Fullbúið bóluefnið er hvítt til gulleitt mjólkurkennt fleyti. Ef önnur breyting kemur fram, skal ekki gefa bóluefnið.
4. Rúmmál Adjupanrix hettuglassins eftir blöndun er a.m.k. 5 ml. Bóluefnið skal gefið í samræmi við ráðlagða skammta (sjá kafla 4.2).
5. Hettuglasið skal hrist fyrir hverja gjöf og skoðað m.t.t. aðskotahluta og/eða óeðlilegs útlits. Ef um annað hvort er að ræða (þ.m.t. gúmmíagnir úr tappanum), skal ekki gefa bóluefnið.
6. Hver 0,5 ml, 0,25 ml eða 0,125 ml skammtur af bóluefni er dreginn upp sprautu til inndælingar með viðeigandi kvarða og gefinn í vöðva. Mælt er með því að ekki sé notuð sverari nál en 23-G.
7. Notið bóluefnið innan 24 klst. eftir blöndun. Fullbúið bóluefnið má annað hvort geyma í kæli (2°C-8°C) eða við stofuhita sem fer ekki yfir 25°C. Ef fullbúið bóluefnið er geymt í kæli skal það látið ná stofuhita (í að lágmarki 15 mínútur) í hvert sinn áður en það er dregið upp.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

GlaxoSmithKline Biologicals SA
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/578/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. október 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. júlí 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

GlaxoSmithKline Biologicals SA
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

Adjupanrix má eingöngu markaðssetja þegar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin og Evrópusambandið hafa opinberlega lýst yfir heimsfaraldri influensu, með því skilyrði að markaðsleyfishafi fyrir Adjupanrix taki að fullu tillit til opinberra yfirlýsinga varðandi þann stofn sem veldur heimsfaraldrinum.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Þegar heimsfaraldur er ekki í gangi, skal fylgt hefðbundinni áætlun og formi fyrir skil á skýrslum um samantekt um öryggi lyfs (PSUR) með sérstakri skoðun á mikilvægum aukaverkunum (AESI) og hugsanlegum aukaverkunum tengdum ónæmisglæðum. Þessar upplýsingar skulu innihalda gögn úr yfirstandandi rannsóknum eða frá raunverulegri notkun ef það á við, um stofna í viðbragðsbóluefnum gegn heimsfaraldri og öryggisgögn um ónæmisglæðinn.

Til þess að fylgjast með öryggi Adjupanrix á áhrifaríkan hátt meðan á opinberlega yfirlýstum H5N1 influensu heimsfaraldri stendur, undirbýr GSK Biologicals mánaðarlega einfaldaða PSUR ásamt samantekt yfir dreifingu bóluefnisins eins og lýst er í leiðbeiningum CHMP fyrir áætlun um lyfjagát með tilliti til influensubóluefna í heimsfaraldri (EMA/359381/2009). Undirbúningur og skil öryggisskýrslna er lýst hér á eftir.

Markmið með einfaldaðri PSUR

Eins og CHMP gefur til kynna er markmiðið með einfaldaðri PSUR eftirfarandi:

- Að upplýsa heilbrigðisyfirvöld um aukaverkanir sem hafa verið móttæknar á fyrirframskilgreindu tímabili og það getur haft mikil áhrif á hlutfall áhættu og ávinnings í heimsfaraldri;
- Að vekja athygli á öryggisvandamálum sem koma upp og forgangsraða fyrir frekara mat innan viðeigandi tímaramma.

Tíðni skýrsluskila

- Tímabil hefst fyrsta mánudag eftir dreifingu fyrstu lotu bóluefnisins.
- Fyrsti lokadagur gagnasöfnunar er 28 dögum síðar.
- Skýrsluskil verða ekki síðar en dag 43 (15 dögum eftir lokadag gagnasöfnunar) sem er í samráði við Lyfjastofnun Evrópu meðan á H1N1 influensu heimsfaraldri stendur, vegna þess að dagur 14 eftir lokadag gagnasöfnunar er alltaf sunnudagur.
- Skil á skýrslum eru mánaðarlega fyrstu 6 mánuði heimsfaraldursins.
- Tíðnin verður endurskoðuð af GSK Biologicals og eftirlitsaðila á sex mánaða fresti.

Form einfaldaðri PSUR

Skýrslan mun innihalda eftirfarandi töflur með samantekt upplýsinga þar sem framsetning er tilgreind í leiðbeiningum CHMP (EMA/359381/2009) í upptalningunni hér á eftir:

1. Yfirlit yfir allar aukaverkanatilkynningar í hverju landi fyrir sig, flokkað eftir tegund tilkynningar (staðfest af lækni eða ekki staðfest af lækni) og alvarleika, á því tímabili sem skýrslan nær yfir auk heildarfjölda.
2. Yfirlit yfir allar aukaverkanir flokkaðar eftir líffæraflokkum (SOC), High Level Term (HLT) og kjörheiti (Preferred Term – PT), flokkað eftir tegund tilkynningar (staðfest af lækni eða ekki staðfest af lækni) með upplýsingum um fjölda banvænna tilfella, á því tímabili sem skýrslan nær yfir auk heildarfjölda.
3. Mikilvægar aukaverkanir flokkaðar eftir tegund tilkynningar (staðfest af lækni eða ekki staðfest af lækni). Mikilvægar aukaverkanir verða skilgreindar þannig:

- Taugabólga:	PT „Taugabólga“
- Krampi:	þrengd stöðluð MedDRA skilyrði (SMQ) „Krampar“
- Bráðaðfæmisviðbragð:	þrengd SMQ „Bráðaðfæmisviðbragð“ og þrengd SMQ „Ofsabjúgur“
- Heilabólga:	þrengd SMQ „Heilabólga án sýkingar“
- Æðabólga:	þrengd SMQ „Æðabólga“
- Guillian-Barré heilkenni:	þrengd SMQ „Guillian-Barré heilkenni“ (PT „langvinnur afmýlandi bólgufjölda- og rótakvilli“ og „afmýlandi fjöltaugakvilli“ verður sett í töflu í flokknum „Afmýling“)
- Afmýling:	þrengd SMQ „Afmýling“ (þar sem Guillian-Barré heilkenni er líka innifalið í þessu SMQ, skarast tilkynningar um fjölda tilfella í þessum tveimur flokkum).
- Andlitsvöðvalömun	PT „Andlitsvöðvalömun (Bell’s Palsy)“
- Drómasýki	PT Drómasýki; SMQ „Krampar“ SMQ „Alflog eftir ónæmingu“, SMQ „ónæmismiðluð/sjálfsnæmisröskun“
- Sjálfsnæmis lifrabólga:	PT „Sjálfsnæmis lifrabólga“ SMQ „ónæmismiðlaðar sjálfsnæmisraskanir“
- Aukin þéttni lifrarensíma:	PT „Aukin lifrarensím“, SMQ „Rannsóknir sem tengjast lifur, teikn og einkenni“
- Hugsanlega ónæmis-Miðlaðir sjúkdómar:	GSKMQ_pIMD

4. Alvarlegar, óskráðar aukaverkanir (SOC, HLT, PT) flokkaðar eftir tegund tilkynningar (staðfest af lækni eða ekki staðfest af lækni), á því tímabili sem skýrslan nær yfir auk heildarfjölda.
5. Allar aukaverkanir tilkynntar af sjálfsdáðum skipt eftir aldri, hverjum SOC, HLT og PT, flokkað eftir tegund tilkynningar (staðfest af lækni eða ekki staðfest af lækni), á því tímabili sem skýrslan nær yfir auk heildarfjölda. Eftirfarandi aldurshópar verða notaðir: <2 ára, 2-8 ára, >9 ára og aldur óþekktur.
6. Allar aukaverkatilkynningar (SOC, HLT, PT) sem koma fyrir á meðgöngu, flokkað eftir tegund tilkynningar (staðfest af lækni eða ekki staðfest af lækni), á því tímabili sem skýrslan nær yfir auk heildarfjölda.

Við samantekt verður stuðst við eftirfarandi reglur:

- Tafla 1 í PSUR á að byggist á fjölda tilkynninga en allar aðrar töflur byggjast á fjölda viðbragða (gefið til kynna undir kjörheiti, flokkað eftir líffærakerfi og HLT).
- Allar töflur taka til samheitis en ekki einstakra sérlyfja byggt á þeirri ályktun að heiti lyfs fylgi ekki með í verulegum hluta tilvika. Meta skal upplýsingar um einstök sérlyf við mat á vísbendingum.
- „Heildarfjöldi“ þýðir allar aukaverkanir síðan notkun bóluefnisins hófst.
- Öll tilfelli sem ekki hafa verið staðfest af lækni eru þau sem skráð voru í klíniska öryggisgagnabanka GSK um allan heim (ARGUS) fram að lokadegi gagnasöfnunar. Þau sem ekki hafa verið skráð verða tilkynnt í næstu PSUR.
- „Alvarlegt“ vísar til alvarleika þar sem reglugerðarviðmið sem byggjast á útkomu eru notuð, þessi skilgreining verður notuð í öllum töflum.
- CIOMS I eyðublað fyrir banvæn tilvik og skýrslur um Guillian-Barré heilkenni munu fylgja með í viðaukum.

Stutt samantekt verður lögð fram þar sem gerð verður grein fyrir heildarfjölda nýrra aukaverkana frá því seinasta einfaldaða PSUR var lögð fram og sérstaklega verður fjallað um gildar vísbendingar og þau atriði sem geta verið áhyggjuefni, mat á vísbendingum um aukaverkanir forgangsraðað (ef um margar vísbendingar er að ræða) og viðeigandi tímasetningar fyrir skil á fullbúnum matsskýrslum settar fram.

Vísbendingar um aukaverkanir hjá konum á meðgöngu verða teknar saman í töflu sem felur í sér eftirfarandi þætti: meðgöngualdur við bólusetningu, meðgöngualdur þegar aukaverkunin kom fram, aukaverkun og útkomu.

Skýrsla um dreifingu bóluefnisins

Til að setja öryggisskýrsluna í samhengi verður samantekt á dreifingu bóluefnisins meðfylgjandi og fjöldi skammta af bóluefni tilgreindur sem dreift hefur verið í:

- i) aðildarríkjum Evrópusambandsins á skýrslutímabilinu, með lotunr.,
- ii) aðildarríkjum Evrópusambandsins samanlagt, og
- iii) annars staðar í heiminum.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Meðan á heimsfaraldri stendur skal umsækjandinn safna upplýsingum um klínískt öryggi og verkun heimsfaraldursbóluefnisins og leggja upplýsingarnar fyrir CHMP til umfjöllunar.	Þegar og ef bóluefnið er tekið í notkun þegar fyrsti heimsfaraldurinn á sér stað.
Meðan á heimsfaraldri stendur skal umsækjandinn gera framsýna hóprannsókn eins og gerð er grein fyrir í áætlun um lyfjagát.	Þegar og ef bóluefnið er tekið í notkun þegar fyrsti heimsfaraldurinn á sér stað.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
PAKKNING SEM INNIHELDUR 1 PAKKA MEÐ 10 HETTUGLÖSUM MEÐ DREIFU OG 1
PAKKA MEÐ 10 HETTUGLÖSUM MEÐ FLEYTI**

1. HEITI LYFS

Adjupanrix, dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti.
Bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1) (klofin veiruögn, deydd, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun inniheldur 1 skammtur (0,5 ml):

Klofna influensuveiru, deydda, sem inniheldur mótefnavaka sem jafngildir:

A/VítetNam/1194/2004 (H5N1) líkum stofni sem notaður er (NIBRG-14) 3,75 míkróg*

AS03-ónæmisglæði sem samanstendur af skvaleni, DL- α -tókóferóli og pólýsorbati 80.

* hemagglútínín

3. HJÁLPAREFNI

Pólýsorbit 80
Oktoxínól 10
Tíómersal
Natríumklóríð (NaCl)
Tvínatríumhýdrógenfosfatdódekahýdrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$)
Tvínatríumhýdrógenfosfat (Na_2HPO_4)
Kalíumtvíhýdrógenfosfat (KH_2PO_4)
Kalíumklóríð (KCl)
Magnesíumklóríðhexahýdrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti

10 hettuglös: dreifa (mótefnavaki)
10 hettuglös: fleyti (ónæmisglæðir)

Rúmmál eftir blöndun 1 hettuglass af dreifu (2,5 ml) með 1 hettuglasi af fleyti (2,5 ml) svarar til
10 skammta af 0,5 ml bóluefni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva
Hristið fyrir notkun
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Dreifunni og fleytinu skal blandað saman fyrir gjöf

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið samkvæmt gildandi reglum

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgía.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/578/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
PAKKI MEÐ 10 HETTUGLÖSUM MEÐ DREIFU**

1. HEITI LYFS

Dreifa fyrir Adjupanrix stungulyf, fleyti

2. VIRK(T) EFNI

Klofin influensuveira, deydd, sem inniheldur mótefnavaka* sem jafngildir

3,75 míkrog hemagglútínín/skammt

* Mótefnavaki A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-líkur stofn notaður (NIBRG-14)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:

Pólýsorbit 80

Oktoxínól 10

Tíómersal

Natríumklóríð

Tvínatríumhýdrógenfosfatdódekahýdrat

Kalíumtvíhýdrógenfosfat

Kalíumklóríð

Magnésíumklóríðhexahýdrat

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifa með mótefnavaka fyrir stungulyf

10 hettuglös: dreifa

2,5 ml/hettuglas

Eftir blöndun við fleyti með ónæmisglæði: **10 skammtar**, 0,5 ml hver

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva

Hristið fyrir notkun

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Dreifa eingöngu ætluð til blöndunar við fleyti með ónæmisglæði fyrir gjöf

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið í upprunalegum umbúðum umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/578/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
PAKKI MEÐ 10 HETTUGLÖSUM MEÐ FLEYTI**

1. HEITI LYFS

Fleyti fyrir Adjupanrix stungulyf, fleyti

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: AS03-ónæmisglæðir sem samanstendur af skvaleni (10,69 mg), DL- α -tókóferóli (11,86 mg) og pólýsorbati 80 (4,86 mg)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Natríumklóríð
Tvínatríumhýdrógenfosfat
Kalíumtvíhýdrógenfosfat
Kalíumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fleyti með ónæmisglæði fyrir stungulyf
10 hettuglös: fleyti
2,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva
Hristið fyrir notkun
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Fleyti eingöngu ætlað til blöndunar við dreifu með mótefnavaka fyrir gjöf

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

GSK Biologicals SA, Rixensart - Belgía.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/578/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
HETTUGLAS MEÐ DREIFU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dreifa með mótefnavaka fyrir Adjupanrix
A/VítetNam/1194/2004 (H5N1) -líkur stofn notaður (NIBRG-14)
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Blandist saman við fleyti með ónæmisglæði fyrir gjöf

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir blöndun: Notið innan 24 klst. og geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Dags. og tími blöndunar:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,5 ml
Eftir blöndun við fleyti með ónæmisglæði: 10 skammtar 0,5 ml hver

6. ANNÆÐ

Geymsla (2°C-8°C), má ekki frjósa, verjið gegn ljósi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
HETTUGLAS MEÐ FLEYTI**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Fleyti með ónæmisglæði fyrir Adjupanrix
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Blandist saman við dreifu með mótefnavaka fyrir gjöf

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,5 ml

6. ANNAD

Geymsla (2°C-8°C), má ekki frjósa, verjið gegn ljósi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Adjupanrix, dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti

Bóluefni gegn heimsfaraldri inflúensu (H5N1) (klofin veiruögn, deydd, ónæmisglætt)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu bóluefni hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Adjupanrix og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Adjupanrix
3. Hvernig Adjupanrix er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Adjupanrix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Adjupanrix og við hverju það er notað

Upplýsingar um Adjupanrix og við hverju það er notað

Adjupanrix er bóluefni ætlað til fyrirbyggjandi notkunar við inflúensu þegar heimsfaraldri hefur opinberlega verið lýst yfir.

Flensa sem verður að heimsfaraldri er sérstök tegund af inflúensu sem kemur fram með hléum sem eru frá innan við 10 árum til margra áratuga. Hún dreifist hratt um heiminn. Einkenni flensu sem veldur heimsfaraldri eru svipuð einkennum venjulegrar flensu en geta verið alvarlegri.

Verkun Adjupanrix

Þegar einstaklingur fær bóluefnið, myndar náttúrulegt varnarkerfi líkamans (ónæmiskerfið) sína eigin vörn (mótefni) gegn sjúkdómnum. Ekkert af innihaldsefnum bóluefnisins getur valdið inflúensu.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Adjupanrix veiti öllum sem bólusettir eru fullkomna vernd.

2. Áður en þú færð Adjupanrix

Ekki má gefa Adjupanrix

- Ef þú hefur fengið skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð við einhverju innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6) eða einhverju öðru sem getur verið til staðar í örlitlu magni, svo sem: eggja- og kjúklingapróteinum, eggjahvítu, formaldehýði, gentamísínsúlfati (sýklalyf) eða natríumdeoxýkólati.
 - Einkenni um ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið útbrot með kláða, þú verður andstutt/ur og þroti í andliti eða tungu.
 - Hins vegar ef um heimsfaraldur er að ræða, getur verið að þú fáið samt bóluefnið. Það er að því tilskildu að viðeigandi læknismeðferð sé tiltæk án tafar, ef þú færð ofnæmisviðbrögð.

Þú mátt ekki fá Adjupanrix ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð bóluefnið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Adjupanrix

- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð önnur en skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð við einhverjum af innihaldsefnum Adjupanrix (talin upp í kafla 6) eða tíómersali, eggja- og kjúklingapróteini, eggjahvítu, formaldehyði, gentamísínsúlfati (sýklalyf) eða natríumdeoxýkólati.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu ásamt háum hita (yfir 38°C). Ef þetta á við um þig verður bólusetningu þinni yfirleitt frestað þar til þér líður betur. Væg sýking eins og kvef ætti ekki að vera vandamál, en lækinn mun ráðleggja þér varðandi hvort megi bólusetja þig með Adjupanrix þrátt fyrir það.
- ef þú ert með vandamál tengd ónæmiskerfinu, þar sem svörun þín við bóluefninu gæti verið léleg.
- ef þú ferð í blóðprufu til að leita að merkjum um sýkingu af völdum ákveðinna veira. Á fyrstu vikunum eftir bólusetningu með Adjupanrix er ekki víst að niðurstöður úr slíkum prófum verði réttar. Láttu lækinn sem fer fram á þessi próf vita að þú hafir nýlega verið bólusett/ur með Adjupanrix.
- þú ert með blæðingavandamál eða færð auðveldlega marbletti.

Einstaklingar geta fallið í yfirlið eftir eða jafnvel fyrir hvers konar sprautustungu. Láttu því lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur áður fallið í yfirlið við sprautustungu.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð Adjupanrix. Þetta er vegna þess að ekki er víst að bólusetningin sé ráðlögð eða að fresta þurfi bólusetningu.

Börn yngri en 6 ára

Ef barnið fær bóluefnið, skaltu hafa í huga að aukaverkanir geta orðið öflugri eftir gjöf seinni skammtsins, einkum hiti yfir 38°C. Því er ráðlagt að fylgjast með hitanum og gera ráðstafanir til að lækka hita (svo sem að gefa parasetamól eða önnur hitalækkandi lyf) eftir gjöf hvers skammts.

Notkun annarra lyfja samhliða Adjupanrix

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð og einnig um aðrar nýlegar bólusetningar.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn sérstaklega vita ef þú ert í einhvers konar meðferð (svo sem barksterameðferð eða krabbameinslyfjameðferð) sem hefur áhrif á ónæmiskerfið. Adjupanrix má gefa þrátt fyrir það en svörun þín við bóluefninu getur verið léleg.

Ekki er ætlast til að Adjupanrix sé gefið á sama tíma og sum önnur bóluefni. Ef það reynist hins vegar nauðsynlegt verður hitt bóluefnið gefið í hinn handlegginn. Aukaverkanir sem geta komið fram gætu orðið alvarlegri.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en bóluefnið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir sem eru taldar upp í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Það er best að sjá hvaða áhrif Adjupanrix hefur á þig áður en þú reynir að fást við slík verkefni.

Adjupanrix inniheldur tíómersal

Adjupanrix inniheldur tíómersal til rotvarnar og hugsanlegt er að þú fái ofnæmisviðbrögð. Segið læknum frá því ef þú eða barn þitt eruð með eitthvert ofnæmi.

Adjupanrix inniheldur natríum og kalíum

Adjupanrix inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum og minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti. Það er nær laust við natríum og kalíum.

Adjupanrix inniheldur pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 5 mg af pólýsorbit 80 í hverjum skammti. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú eða barn þitt eruð með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig Adjupanrix er gefið

Fullorðnir 18 ára og eldri

- Frá 18 ára aldri: þú færð tvo skammta af Adjupanrix (0,5 ml hvor). Seinni skammtinn skal gefa þegar að minnsta kosti þrjár vikur eða allt að tólf mánuðir eru liðnir frá því að fyrri skammturinn var gefinn.
- Frá 80 ára aldri: þú gætir fengið tvo tvöfalda skammta af Adjupanrix. Fyrstu tvær sprauturnar skal gefa á völdum degi og þær seinni tvær helst þremur vikum síðar.

Börn 6 mánaða og yngri en 36 mánaða

Barnið fær tvo skammta (hvor 0,125 ml skammtur jafngildir fjórðungi úr fullorðinsskammti) af Adjupanrix. Seinni skammtinn á helst að gefa a.m.k. þremur vikum eftir fyrri skammtinn.

Börn og unglingar 36 mánaða til 18 ára

Barnið fær tvo skammta (hvor 0,25 ml skammtur jafngildir hálfum fullorðinsskammti) af Adjupanrix. Seinni skammtinn á helst að gefa a.m.k. þremur vikum eftir fyrri skammtinn.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun gefa Adjupanrix.

- Adjupanrix er gefið með inndælingu í vöðva.
- Yfirleitt er það gefið í upphandleggsvöðva.
- Inndælingarnar tvær eru gefnar í sitt hvorn handlegginn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun bóluefnisins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið hættulega lágum blóðþrýstingi. Ef þetta er ekki meðhöndlað getur það valdið losti. Læknirinn veit að þetta getur komið fyrir og mun hafa bráðameðferð tilbúna til notkunar.

Aðrar aukaverkanir:

Aukaverkanir sem komu fram hjá fullorðnum 18 ára og eldri

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Höfuðverkur
- Þreytutilfinning
- Verkur, roði, bólga eða harður hnútur á stungustað
- Hiti

- Aumir vöðvar, liðverkir

Algengar: geta komið fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Hiti, kláði eða mar á stungustað
- Aukin svitamyndun, skjálfti, flensulík einkenni
- Bólgur eitlar í hálsi, holhönd eða nára

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá innan við 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Náladofi eða dofi í höndum eða fótum
- Syfja
- Sundl/svimi
- Niðurgangur, uppköst, kviðverkir, ógleði
- Kláði, útbrot
- Almenn vanlíðan
- Svefnleysi

Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum á aldrinum 6 mánaða og yngri en 36 mánaða

Mjög algengar: geta komið fyrir við meira en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu

- Einkenni frá meltingarfærum (s.s. niðurgangur og uppköst)
- Minnkuð matarlyst
- Syfja
- Verkur á stungustað
- Hiti
- Píringur/skapstyggð

Algengar: geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu

- Roði og bólga á stungustað

Sjaldgæfar: geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu

- (Harður) hnútur, hrúður, mar og exem á stungustað
- Þroti í andliti
- Útbrot m.a. rauðar skellur
- Ofsakláði

Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum á aldrinum 3 ára og yngri en 6 ára

Mjög algengar: geta komið fyrir við meira en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu

- Minnkuð matarlyst
- Syfja
- Verkur á stungustað
- Píringur/skapstyggð

Algengar: geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu

- Einkenni frá meltingarfærum (s.s. ógleði, niðurgangur, uppköst og kviðverkur)
- Hiti
- Roði og bólga á stungustað

Sjaldgæfar: geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu

- Höfuðverkur
- Útbrot
- Aumir vöðvar
- Þreytutilfinning
- Hrollur
- Mar og kláði á stungustað

Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum á aldrinum 6 ára og yngri en 18 ára

Mjög algengar: geta komið fyrir við meira en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu

- Höfuðverkur
- Aumir vöðvar
- Liðverkir
- Verkur á stungustað
- Þreytutilfinning

Algengar: geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu

- Einkenni frá meltingarfærum (s.s. ógleði, niðurgangur, uppköst og kviðverkur)
- Mikil svitamyndun
- Hiti
- Roði og bólga á stungustað
- Hrollur

Sjaldgæfar: geta komið fyrir við allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu

- Minnkuð matarlyst
- Píringur/skapstyggð
- Syfja
- Dofi
- Sundl
- Yfirlið
- Skjálfti
- Útbrot
- Sár á húð
- Stirðleiki í stoðkerfi
- Kláði á stungustað
- Verkur í holhönd

Hjá börnum á aldrinum 3 til 9 ára komu eftirfarandi aukaverkanir einnig fram: mar, skjálfti og aukin svitamyndun.

Aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir hafa komið fram með H1N1-bóluefnum sem innihalda AS03. Þær geta einnig komið fram með Adjupanrix. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fram:

- Ofnæmisviðbrögð sem valda hættulega lágum blóðþrýstingi. Ef þetta er ekki meðhöndlað getur það leitt til losts. Læknirinn veit að þetta getur gerst og mun hafa bráðameðferð tilbúna til notkunar.
- Flogaköst
- Útbreidd viðbrögð í húð, þ.m.t. ofsakláði.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir hafa komið fram dagana eða vikurnar eftir bólusetningu með bóluefnum sem eru gefin reglulega á hverju ári gegn flensu. Þær gætu einnig komið fram vegna Adjupanrix. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fram:

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá innan við 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- Vandamál í heila og taugum, svo sem bólga í miðtaugakerfi (heila- og mænubólga), taugabólga eða tegund af lömum sem kallast „Guillain-Barré-heilkenni“.
- Æðabólga. Hún getur valdið húðútbrotum, liðverkjum og nýrnnavandamálum

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá innan við 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Alvarlegir stingir eða sláttarverkir eftir einni eða fleiri taugum
- Fækkun blóðflagna. Þetta getur valdið blæðingum eða marblettum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Adjupanrix

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Fyrir blöndun bóluefnisins:

Ekki nota dreifuna og fleytið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

Eftir blöndun bóluefnisins:

Eftir blöndun skal nota bóluefnið innan 24 klst. og geyma við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Adjupanrix

- **Virkt innihaldsefni:**

Klofin influénsuveira, deydd, inniheldur mótefnavaka* sem jafngildir:

A/Víetnam/1194/2004 (H5N1)-líkur stofn notaður (NIBRG-14) 3,75 míkrogrömm** í hverjum 0,5 ml skammti

*ræktuð í eggjum

** gefið upp í míkrogrömmum hemagglútíníns

Bóluefnið er í samræmi við ráðleggingar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar og skilyrði Evrópusambandsins um viðbrögð við heimsfaraldri.

- **Ónæmisglæðir:**

Bóluefnið inniheldur ónæmisglæði, AS03. Þessi ónæmisglæðir inniheldur skvalen (10,69 mg), DL- α -tókóferól (11,86 mg) og pólýsorbit 80 (4,86 mg). Ónæmisglæðar eru notaðir til að bæta svörun líkamans við bóluefninu.

- **Önnur innihaldsefni:**

Önnur innihaldsefni eru: pólýsorbit 80, oktoxínól 10, tíómersal, natríumklóríð (NaCl), tvínatríumhýdrógenfosfatdódekahýdrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$), tvínatríumhýdrógenfosfat (Na_2HPO_4), kalíumtvíhýdrógefosfat (KH_2PO_4), kalíumklóríð (KCl), magnesíumklóríðhexahýdrat ($\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$), vatn fyrir stungulyf.

Útlit Adjupanrix og pakkningastærðir

Dreifan er litlaus, ljós, ópallýsandi vökvi.
Fleytið er hvít- til gulleitur, einsleitur mjólkurkenndur vökvi.

Hlutunum tveimur er blandað saman áður en bóluefnið er gefið. Fullbúið bóluefnið er hvítt til gulleitt einsleitt mjólkurkennt fleyti.

Ein pakkning af Adjupanrix inniheldur:

- einn pakka sem inniheldur 10 hettuglös með 2,5 ml af dreifu (mótefnavaki).
- einn pakka sem inniheldur 10 hettuglös með 2,5 ml af fleyti (ónæmisglæðir).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

GlaxoSmithKline Biologicals SA
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgía

Ef óskað er frekari upplýsinga um bóluefnið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“.

Þetta þýðir að af vísindalegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Adjupanrix samanstendur af tveimur ílátum:

Dreifia: Fjölskammta hettuglas sem inniheldur mótefnavakann,

Fleyti: Fjölskammta hettuglas sem inniheldur ónæmisglæði.

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Blanda skal hlutunum tveimur saman áður en bóluefnið er gefið.

Leiðbeiningar um blöndun og gjöf bóluefnisins:

1. Áður en hlutunum tveimur er blandað saman, skulu fleytið (ónæmisglæðir) og dreifan (mótefnavaki) látin ná stofuhita (í að lágmarki 15 mínútur); hvort hettuglas um sig skal hrist og skoðað m.t.t. aðskotahluta og/eða óeðlilegs útlits. Ef um annað hvort er að ræða (þ.m.t. gúmmíagnir úr tappaum), á ekki að blanda bóluefnið.
2. Bóluefnið er blandað með því að draga allt innihald hettuglassins sem inniheldur ónæmisglæðinn upp með 5 ml sprautu og bæta því út í hettuglasið sem inniheldur mótefnavakann. Mælt er með því að nota 23-G-nál á sprautuna. Ef þessi stærð af nál er hins vegar ekki fáanleg, má nota 21-G-nál. Hettuglasinu sem inniheldur ónæmisglæðinn skal haldið á hvolfi til að auðveldara sé að draga upp allt innihaldið.
3. Eftir að ónæmisglæðinum hefur verið bætt við mótefnavakann, skal hrista blönduna vel. Fullbúið bóluefnið er hvítt til gulleitt mjólkurkennt fleyti. Ef önnur breyting kemur fram, á ekki að gefa bóluefnið.
4. Rúmmál Adjupanrix hettuglassins eftir blöndun er a.m.k. 5 ml. Bóluefnið skal gefið í samræmi við ráðlagða skammta (sjá kafla 3 „Hvernig Adjupanrix er gefið“).
5. Hettuglasið skal hrist fyrir hverja gjöf og skoðað m.t.t. aðskotahluta og/eða óeðlilegs útlits. Ef um annað hvort er að ræða (þ.m.t. gúmmíagnir úr tappaum), á ekki að gefa bóluefnið.
6. Hver 0,5 ml, 0,25 ml eða 0,125 ml skammtur af bóluefni er dreginn upp í 1 ml sprautu til inndælingar með viðeigandi kvarða og gefinn í vöðva. Mælt er með því að ekki sé notuð sverari nál en 23-G.
7. Notið bóluefnið innan 24 klst. eftir blöndun. Fullbúið bóluefnið má annað hvort geyma í kæli (2°C-8°C) eða við stofuhita sem fer ekki yfir 25°C. Ef fullbúið bóluefnið er geymt í kæli skal það látið ná stofuhita (í að lágmarki 15 mínútur) í hvert sinn áður en það er dregið upp.

Bóluefnið má ekki gefa í æð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.