

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pumarix dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti.

Bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1) (klofin veiruögn, deydd, ónæmisglædd)

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-líkur stofn notaður (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 míkróg**

* ræktuð í eggjum

** hemagglutínín

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).

Eftir blöndun mynda dreifan og fleytið fjölskammtabóluefni í hettuglasi. Sjá kafla 6.5 varðandi fjölda skammta í hverju hettuglasi.

Hjálparefni með þekkta verkun: Bóluefnið inniheldur 5 míkróg af tíómersali.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti.

Dreifan er hálf gagnsæ til beinhvít, ópallýsandi dreifa sem getur myndað örlítið botnfall.

Fleytið er hvítleitur, einsleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn influensu þegar opinberlega hefur verið lýst yfir heimsfaraldri (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Bóluefni gegn heimsfaraldri influensu 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 að a.m.k. þremur vikum liðnum.

Einstaklingar sem áður hafa verið bólusettir með einum eða tveimur skömmtum af AS03-ónæmisglæddu bóluefni, sem inniheldur HA frá annarri grein (clade) sama undirflokks:

Fullorðnir frá 18 ára aldri: einn 0,5 ml skammtur á völdum degi.

Börn

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og ónæmingargetu við gjöf á AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 µg HA úr A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), framleiddu með annarri aðferð og við gjöf á hálfum skammti af sama bóluefni (þ.e. 1,875 µg HA og helmingnum af magni AS03-ónæmisglæðis) á dögum 0 og 21, hjá börnum á aldrinum 3 – 9 ára. Sjá kafla 4.8 og 5.1.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Pumarix hjá börnum yngri en 3 ára og hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 – 17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

Ráðlagt er að einstaklingar sem fá fyrsta skammtinn af Pumarix ljúki bólusetningaráætluninni með Pumarix.

Lyfjagjöf

Ónæmisaðgerð skal gerð með inndælingu í vöðva, helst axlarvöðva eða í framanverða hlið á læri (háð vöðvamassa).

Sjá leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Saga um bráðafnæmi (þ.e. lífshættulegt) af völdum einhvers innihaldsefnanna eða efnaleifa (eggja- og kjúklingapróteina, eggjahvítu, formaldehyðs og natríumdeoxýkólats) 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.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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, formaldehyði og natríumdeoxýkólati).

Eins og á við um öll bóluefni til inndælingar, skal viðeigandi læknishjálp ávallt vera til staðar ef mjög sjaldgæf bráðafnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins.

Ef aðstæður vegna heimsfaraldurs leyfa, skal fresta ónæmisaðgerð hjá sjúklingum sem eru veikir og með háan hita eða með bráða sýkingu.

Pumarix skal ekki undir neinum kringumstæðum gefið í æð.

Engin gögn eru fyrirbyggjandi varðandi gjöf Pumarix undir húð. Því verður heilbrigðisstarfsfólk að meta ávinning og hugsanlega áhættu af gjöf bóluefnisins hjá einstaklingum með blóðflagnafæð eða einhverja blæðingarsjúkdóma sem mæla gegn inndælingu í vöðva, nema mögulegur ávinningur vegi þyngra en hættan á blæðingum.

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf AS03-ónæmisglæddra bóluefna fyrir eða á eftir öðrum tegundum af inflúensubóluefni 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).

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.

Börn

Klínískar upplýsingar um börn yngri en 6 ára sem fengu tvo skammta af öðru bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1 framleitt í Dresden, Þýskalandi) benda til aukinnar tíðni hita ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ í holhönd) eftir gjöf seinni skammtsins. Því 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.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Ónæmissvörun getur orðið minni ef sjúklingurinn er í ónæmisbælandi meðferð.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Eins og er liggja engar upplýsingar fyrir um notkun Pumarix á meðgöngu.

AS03-ónæmisglætt bóluefni, sem inniheldur HA úr H1NA_v, hefur verið gefið konum á öllum tímabilum meðgöngu. Áætlað er að fleiri en 200.000 konur hafi verið bólusettar á meðgöngu, en niðurstöður eru enn takmarkaðar. Engar vísbendingar um aukna hættu á meintilvikum hjá barni komu fram í yfir 100 meðgöngum, sem fylgt var eftir í framsýnni klínískri rannsókn.

Dýrarannsóknir með Pumarix 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 hjá fósttri eða nýbura.

Íhuga má notkun Pumarix á meðgöngu ef nauðsyn ber til, með hliðsjón af opinberum leiðbeiningum.

Brjóstagjöf

Pumarix má nota hjá konum með barn á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi 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 aukaverkunum

Tíðni aukaverkana hefur verið metin í klínískum rannsóknum hjá u.þ.b. 4.500 einstaklingum 18 ára og eldri, sem fengu Pumarix eða lyfleysu.

Hjá fullorðnum 18 til 64 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá eftir bólusetningu verkur á stungustað (80,5%), vöðvaverkir (37,2%), þreyta (25,2%), höfuðverkur (25,1%), liðverkir (17,7%) og skjálfti (11,1%).

Hjá einstaklingum > 64 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá eftir bólusetningu verkur á stungustað (58,0%), vöðvaverkir (19,7%), þreyta (13,5%), höfuðverkur (12,4%) og liðverkir (10,3%).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá eru skráðar í eftirfarandi tíðniflokkum:

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 frumgerðarbóluefni (mock-up) eru taldar upp hér á eftir (sjá nánari upplýsingar um frumgerðarbóluefni í kafla 5.1).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: eitlastækkarir

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: svefnleysi

Taugakerfi

Mjög algengar: höfuðverkur

Sjaldgæfar: sundl, náladofi

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar: svimi

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: mæði

Meltingarfæri

Algengar: ógleði, niðurgangur

Sjaldgæfar: kviðverkir, uppköst, meltingartruflanir, óþægindi í maga

Húð og undirhúð

Algengar: svitamyndun

Sjaldgæfar: kláði, útbrot

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög algengar: liðverkir, vöðvaverkir

Sjaldgæfar: bakverkir, stirðleiki í stoðkerfi, verkir í hálsi, vöðvakrampar, verkir í útlimum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: verkur á stungustað, þreyta

Algengar: roði á stungustað, þroti á stungustað, hiti, skjálfti

Sjaldgæfar: viðbrögð á stungustað (svo sem mar, herslismyndun, kláði, hiti), þróttleysi, brjóstverkir, lasleiki

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf Pumarix eftir markaðssetningu.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir markaðssetningu á AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 µg HA úr A/California/7/2009 (H1N1):

Ónæmiskerfi

Bráðaofnæmi, ofnæmisviðbrögð

Taugakerfi

Hitakrampar

Húð og undirhúð

Ofsabjúgur, útbreidd viðbrögð í húð, ofsakláði

Að auki hafa eftirtaldar aukaverkanir verið tilkynntar eftir markaðssetningu þriggdra bóluefna sem ekki eru af heimsfaraldursstofni:

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.

Börn

Í klínískri rannsókn (D-H5N1-009) var lagt mat á hversu miklum aukaverkunum annað bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 framleitt í Dresden, Þýskalandi), getur valdið, hjá börnum á aldrinum 3 til 5 ára og 6 til 9 ára sem fengu annað hvort tvo fullorðinsskammta (þ.e. 0,5 ml) eða tvo hálfa fullorðinsskammta (þ.e. 0,25 ml) (með 21 dags millibili).

Tíðni aukaverkana (staðbundinna og almennra) á skammt sem kom fram hjá hópum barna sem fengu tvo fullorðinsskammta (0,5 ml) var hærri en hjá hópum barna sem fengu tvo hálfa fullorðinsskammta (þ.e. 0,25 ml), fyrir utan roða hjá aldurshópnum 6-9 ára. Gjóf seinni hálfa fullorðinsskammtsins eða fullorðinsskammtsins jók ekki viðbrögð nema hvað varðar tíðni almennra einkenna, sem var hærri eftir gjöf seinni skammtsins, einkum tíðni hita hjá börnum <6 ára. Tíðni aukaverkana á hvern skammt var eftirfarandi:

Aukaverkanir	3-5 ára		6-9 ára	
	Hálfur skammtur	Heill skammtur	Hálfur skammtur	Heill skammtur
Herslismyndun	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Verkur	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Roði	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Bólga	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Hiti (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Hiti (>39°C)				
- tíðni á skammt	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- tíðni á einstakling	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Svefnhöfði	7,9%	13,4%	NA	NA
Píringur	7,9%	18,6%	NA	NA
Lystarleysi	6,9%	16,5%	NA	NA
Skjálfti	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NA= not available = liggur ekki fyrir

Í öðrum klínískum rannsóknum þar sem börnum 6 mánaða til 17 ára var gefið annað bóluefni gegn heimsfaraldri inflúensu (H5N1 A/Indónesía/05/2005 framleitt í Dresden, Þýskalandi), reyndist tíðni sumra aukaverkana (þ.m.t. verkur á stungustað, roði og hiti) hærri eftir seinni skammtinn hjá börnum yngri en 6 ára.

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

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 frumgerðarbóluefnanna eftir gjöf tveggja skammta.

Frumgerðarbóluefni innihalda mótefnavaka gegn inflúensu sem eru frábrugðnir mótefnavökum þeirra inflúensuveira 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 frumgerðarbóluefnisins styðja bólusetningaráætlun sem líklegt er að verði notuð fyrir bóluefnið í heimsfaraldri þar sem upplýsingar um klíníska ónæmingargetu, öryggi og viðbrögð við bóluefninu sem fást með frumgerðarbóluefnum eru mikilvægar varðandi bóluefni sem nota skal í heimsfaraldri.

Ónæmissvörun við A/Indonesia/5/2005 (H5N1)

Fullorðnir

Í klínískum rannsóknum hefur verið lagt mat á á ónæmingargetu AS03-ónæmisglædds bóluefnis, sem inniheldur 3,75 míkrogr HA úr A/Indonesia/5/2005, hjá einstaklingum 18 ára og eldri, eftir 0, 21 dags áætlun.

Í rannsókn á samkvæmni (Q-Pan-H5N1-002), var hemagglútínín-mótefnasvörunin tuttugu og einum degi eftir og sex mánuðum eftir seinni skammtinn eftirfarandi:

HA-mótefni	Ónæmissvörun við A/Indonesia/5/2005			
	18-60 ára		>60 ára	
	Dagur 42 N=1.488	Dagur 180 N=353	Dagur 42 N=479	Dagur 180 N=104
Hlutfall ónæmissvörunar ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Hlutfall mótefnasvörunar ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Mótefnasvörunarstuðull ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ hlutfall ónæmissvörunar (þ.e. hlutfall einstaklinga með HI-títur $\geq 1:40$);

² hlutfall mótefnasvörunar (þ.e. hlutfall einstaklinga sem voru annað hvort sermis-neikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermis-jákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast);

³ mótefnasvörunarstuðull (þ.e. hlutfall meðaltalsmótefnastyrks GMT eftir og fyrir bólusetningu).

Tuttugu og einum degi eftir gjöf seinni skammtisins, hafði títri hlutleysandi mótefna í sermi gegn A/Indonesia/5/2005 fjórfaldast hjá 94,4% einstaklinga á aldrinum 18-60 ára og hjá 80,4% einstaklinga eldri en 60 ára. Á degi 42 voru 100% einstaklinga á aldrinum 18-60 ára og 96,4% einstaklinga á aldrinum >60 ára með títra sem var a.m.k. 1:80.

Í annarri klínískri rannsókn (Q-Pan-H5N1-001), var HA-mótefnasvörunin hjá einstaklingum á aldrinum 18-64 ára eftirfarandi:

HA-mótefni	Ónæmissvörun við A/Indonesia/5/2005		
	Dagur 21 N=145	Dagur 42 N=145	Dagur 180 N=141
Hlutfall ónæmissvörunar ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Hlutfall mótefnasvörunar ²	42,1%	97,2%	54,6%
Mótefnasvörunarstuðull ³	4,5	92,9	5,6

¹ hlutfall ónæmissvörunar (þ.e. hlutfall einstaklinga með HI-títur $\geq 1:40$);

² hlutfall mótefnasvörunar (þ.e. hlutfall einstaklinga sem voru annað hvort sermis-neikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermis-jákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast);

³ mótefnasvörunarstuðull (þ.e. hlutfall meðaltalsmótefnastyrks (GMT) eftir og fyrir bólusetningu).

Títri hlutleysandi mótefna í sermi gegn A/Indonesia/5/2005 hafði fjórfaldast hjá 76,6% einstaklinga á degi 21, 97,9% á degi 42 og 91,5% á degi 180 og 100% einstaklinga höfðu títra sem var a.m.k. 1:80 á dögum 42 og 180.

Gjöf á AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 μg HA úr A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), framleiddu með annarri aðferð

Börn

Í klínískri rannsókn (D-Pan-H5N1-009, -023) fengu börn á aldrinum 3 til 5 ára og 6 til 9 ára tvo skammta, annað hvort heila (0,5 ml) eða hálfa (0,25 ml), af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkrogr HA úr A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) á degi 0 og degi 21. Á degi 42 og sex mánuðum eftir seinni skammtinn var HA-mótefnasvörunin eftirfarandi:

HA-mótefni	Ónæmissvörun við A/Vietnam/1194/2004							
	3 til 5 ára				6 til 9 ára			
	Dagur 42		Dagur 180		Dagur 42		Dagur 180	
	Hálfur skammtur N=49	Heill skammtur N=44	Hálfur skammtur N=50	Heill skammtur N=29	Hálfur skammtur N=43	Heill skammtur N=43	Hálfur skammtur N=44	Heill skammtur N=41

Hlutfall ónæmissvörunar ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Hlutfall mótefnasvörunar ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Mótefnasvörunarstuðull ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

²hlutfall mótefnasvörunar: hlutfall einstaklinga sem voru annað hvort sermisneikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermisjákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast;

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

Klínísk þýðing þess að títri hemagglútínínhindrunar (HI) er $\geq 1:40$ hjá börnum er óþekkt.

Á degi 42 var hlutleysandi mótefnasvörun eftirfarandi:

Hlutleysandi mótefni í sermi	Ónæmissvörun við A/Vietnam/1194/2004			
	21 degi eftir 2. skammt			
	3 til 5 ára		6 til 9 ára	
	Hálfur skammtur N=47	Heill skammtur N=42	Hálfur skammtur N=42	Heill skammtur N=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Hlutfall mótefnasvörunar ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹Meðaltalsmótefnastyrkur (geometric mean titre)

²4-föld aukning á títra hlutleysandi mótefna

³% einstaklinga sem náðu títra hlutleysandi mótefna sem var a.m.k. 1:80

Lyfjastofnun Evrópu hefur veitt frest vegna skuldbindinga um að leggja fram niðurstöður úr rannsóknum á Pumarix hjá einum eða fleiri undirhópum barna, með influensu af völdum influensustofns sem er í bóluefninu eða er skyldur stofni sem er í bóluefninu (sjá kafla 4.2 varðandi upplýsingar um notkun hjá börnum).

Krossónæmissvörun framkölluð við gjöf AS03-ónæmisglædds bóluefnis sem inniheldur 3,75 µg HA úr A/Indonesia/5/2005 (H5N1):

Í samkvæmnirannsókninni (Q-Pan-H5N1-002), hafði fjórföld aukning á hlutleysandi mótefnum í sermi gegn A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) á degi 42 náðst hjá 65,5% einstaklinga á aldrinum 18-60 ára og 24,1% einstaklinga eldri en 60 ára. Títri 1:80 hafði náðst hjá 84,2% einstaklinga á aldrinum 18-60 ára og 92,6% einstaklinga á aldrinum > 60 ára.

Í annarri klínískri rannsókn (Q-Pan-H5N1-001) var HA-svörunin gegn A/Vietnam/1194/2004, eftir gjöf á AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 míkrog HA úr A/Indonesia/5/2005 (H5N1), eftirfarandi:

HA-mótefni	Ónæmissvörun við A/Vietnam/1194/2004		
	Dagur 21 N=145	Dagur 42 N=145	Dagur 180 N=141
Hlutfall ónæmissvörunar ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Hlutfall mótefnasvörunar ²	13,1%	62,1%	9,2%
Mótefnasvörunarstuðull ³	1,9	7,6	1,7

¹ hlutfall ónæmissvörunar (þ.e. hlutfall einstaklinga með HI-títur $\geq 1:40$);

² hlutfall mótefnasvörunar (þ.e. hlutfall einstaklinga sem voru annaðhvort sermis-neikvæðir fyrir bólusetningu og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermis-jákvæðir fyrir bólusetningu og hafa títra sem hefur fjórfaldast);

³ mótefnasvörunarstuðull (þ.e. hlutfall meðaltalsmótefnastyrks (GMT) eftir og fyrir bólusetningu).

Fjórföld aukning á hlutleysandi mótefnum í sermi gegn A/Vietnam/1194/2004 hafði náðst hjá 44,7% einstaklinga á degi 21, 53,2% á degi 42 og 38,3% á degi 180. Títur 1:80 hafði náðst hjá 95,7% einstaklinga á dögum 21 og 42 og hjá 85,1% á degi 180.

Einn skammtur af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 míkróg HA úr A/Indonesia/05/2005, framleiddur með annarri aðferð, gefinn eftir gjöf eins eða tveggja skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 míkróg HA úr A/Vietnam/1194/2004, framleiddur með annarri aðferð

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/Vietnam/1194/2004 eða A/Indonesia/5/2005, sex mánuðum eftir að hafa fengið einn eða tvo hleðsluskammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Vietnam/1194/2004 á degi 0 eða degi 0 og 21. HA-mótefnasvörunin var eftirfarandi:

HA-mótefni	Við A/Vietnam 21 degi eftir örvun með A/Vietnam N=46		Við A/Indonesia 21 degi eftir örvun með A/Indonesia N=49	
	Eftir einn hleðsluskammt	Eftir tvo hleðsluskammta	Eftir einn hleðsluskammt	Eftir tvo hleðsluskammta
Hlutfall ónæmissvörunar ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Hlutfall mótefnasvörunar eftir örvunarskammt ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Örvunarstuðull ³	29,2	11,5	55,3%	45,6

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

²hlutfall mótefnasvörunar eftir örvunarskammt: hlutfall einstaklinga sem voru annað hvort sermis-neikvæðir fyrir gjöf örvunarskammts og hafa verndandi ónæmistítur sem er $\geq 1:40$ eftir bólusetningu, eða sem voru sermis-jákvæðir 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 mótefnasvörunar við A/Indonesia $> 80\%$ eftir gjöf skammts af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Vietnam/1194/2004 og hlutfall ónæmissvörunar við A/Vietnam var $>90\%$ eftir gjöf skammts af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Indonesia/05/2005. Allir einstaklingar náðu títra hlutleysandi mótefna a.m.k. 1:80 gegn báðum stofnunum tveimur, óháð tegund HA í bóluefninu og fyrir fjölda skammta.

Í annarri klínískri rannsókn fengu 39 einstaklingar á aldrinum 18-60 ára skammt af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Indonesia/05/2005, fjórtán mánuðum eftir að hafa fengið tvo skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 míkróg HA úr A/Vietnam/1194/2004 á degi 0 og degi 21. Hlutfall ónæmissvörunar við A/Indonesia 21 degi eftir gjöf örvunarskammtsins var 92% og 69,2% á degi 180.

Einn skammtur af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 míkróg HA úr A/Turkey/Turkey/1/2005, gefinn eftir gjöf tveggja skammta af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem inniheldur 3,75 míkróg HA úr Indonesia/5/2005

Í klínískri rannsókn (Q-Pan-H5N1-010) var örvunarskammtur af AS03-ónæmisglæddu bóluefni sem innihélt 3,75 µg HA úr A/Turkey/Turkey/1/2005 gefinn 15 mánuðum eftir frumbólusetningu. Tíu dögum eftir örvunarskammtinn var hlutfall ónæmissvörunar 99,2% gegn A/Turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005. Fjörtíu og tveimur dögum eftir örvunarskammtinn var hlutfall ónæmissvörunar gegn báðum stofnum 98,4%.

Upplýsingar úr forklínískum rannsóknum

Hæfni til að örva vernd gegn einsleitum og misleitum bóluefnastofnum var metin á annan hátt en klínískan með A/Indonesia/05/05 (H5N1) sýklaáreitislíkönunum í frettum (dýrum af marðarætt).

- Sýklaáreiti með einsleitum H5N1-stofni sem getur valdið heimsfaraldri (A/Indonesia/5/05)

Í þessari ónæmistilraun voru frettur (sex frettur/hóp) bólusettar í vöðva með tilraunabóluefni sem innihélt þrjá mismunandi skammta af H5N1-mótefnavaka (7,5; 3,8 og 1,9 míkróg af HA-mótefnavaka) og venjulegan skammt eða hálfan skammt af AS03-ónæmisglæði. Í samanburðarhópum voru frettur sem bólusettar voru með ónæmisglæði eingöngu og bóluefni án ónæmisglæðis (7,5 míkróg HA). Frettur sem bólusettar voru með H5N1-inflúensubóluefni án ónæmisglæðis voru ekki varðar gegn dauða og hjá þeim kom fram svipað magn af veirum í lungum og svipuð dreifing veira í efri hluta öndunarfæra og hjá frettum sem bólusettar voru með ónæmisglæði eingöngu. Samsetning skammta af H5N1-mótefnavaka á ákveðnu bili, með AS03-ónæmisglæði, veitti hins vegar vernd gegn dauða og dró úr magni veirunnar í lungum og dreifingu veirunnar, eftir áreiti um barka með einsleitri villgerð H5N1-veiru. Sermisfræðirannsóknir bentu til beins sambands á milli bóluefna sem örvuðu HI og títra hlutleysandi mótefna hjá dýrum sem voru varin, borið saman við dýr í samanburðarhópum sem fengu mótefnavaka eða ónæmisglæði.

- Sýklaáreiti með misleitum H5N1-stofni sem getur valdið heimsfaraldri (A/Hong Kong/156/97)

Í þessari ónæmistilraun voru frettur (sex frettur/hóp) bólusettar í vöðva með tilraunabóluefni sem innihélt fjóra mismunandi skammta af H5N1-mótefnavaka (3,75; 1,5; 0,6 og 0,24 míkróg af HA-mótefnavaka) og hálfan skammt af AS03-ónæmisglæði. Að auki var einn hópur með sex frettum bólusettur með tilraunabóluefni sem innihélt 3,75 míkróg H5N1 + heilan skammt af AS03 og einn samanburðarhópur með frettum sem voru bólusettar með bóluefni án ónæmisglæðis (3,75 míkróg HA). Niðurstöður þessarar misleitu sýklaáreitisrannsóknar benda til 80,7%-100% verndar hjá öllum ónæmisglæddu tilraunabóluefnum, samanborið við 43% vernd hjá bóluefninu sem ekki innihélt ónæmisglæði, sem sýnir ávinninginn af notkun AS03-ónæmisglæðis.

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

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

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

5.2 Lyfjahlvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar fengnar með Pumarix benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinnar rannsóknar 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:

Tíómersal

Natríumklóríð (NaCl)

Tvínatríumhýdrógenfosfat (Na_2HPO_4)

Kalíumtvíhýdrógenfosfat (KH_2PO_4)

Kalíumklóríð (KCl)

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

18 mánuðir.

Bóluefnið skal nota innan 24 klst. frá blöndun. Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 30°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.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ein pakkning inniheldur:

- einn pakka með 50 hettuglösum (gler af tegund I) með 2,5 ml af dreifu, með tappa (bútýlgúmmí).
- tvo pakka með 25 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

Pumarix 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) látin ná stofuhita (að lágmarki í 15 mínútur). Hvítleitt botnfall gæti myndast í hettuglasinu sem inniheldur dreifuna; þetta botnfall er hluti af eðlilegu útliti dreifunnar. Fleytið er hvítleitt í útliti.
2. Hvert hettuglas skal hrist og skoðað m.t.t. aðskotahluta (fyrir utan hvítleita botnfallið sem lýst er að ofan) og/eða óeðlilegs útlits. Ef um annað hvort er að ræða (þ.m.t. gúmmíagnir úr tappanum), skal bóluefninu fargað.
3. 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 fánæg, má nota 21-G-nál. Hettuglasinu sem inniheldur ónæmisglæðinn skal haldið á hvolfi til að auðveldara sé að draga upp allt innihaldið.
4. Eftir að ónæmisglæðinum hefur verið bætt við mótefnavakann, skal hrista blönduna vel. Fullbúið bóluefnið er hvítleitt fleyti. Ef einhver önnur breyting sést skal bóluefninu fargað.
5. Magnið í Pumarix hettuglasi eftir blöndun er a.m.k. 5 ml. Bóluefnið skal gefið í samræmi við ráðlagða skammta (sjá kafla 4.2).
6. 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 bóluefninu fargað.
7. Hver 0,5 ml skammtur af bóluefni er dreginn upp í 1 ml sprautu til inndælingar og gefinn í vöðva. Mælt er með því að ekki sé notuð sverari nál en 23-G.
8. Notið bóluefnið innan 24 klst. eftir blöndun. Fullbúið bóluefnið má annað hvort geyma í kæli (2°C – 8°C) eða við stofuhita (25°C – 30°C). Ef fullbúið bóluefnið er geymt í kæli skal það látið ná stofuhita (að lágmarki í 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 s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart , Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/664/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. mars 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis

IB Biomedical Corporation of Quebec, undir heitinu
GlaxoSmithKline Biologicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Kanada G1P 4R8

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgía

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

Lyfið er lyfseðilsskyt.

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

• Opinber lokasamþykkt

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, sem lýst er í kafla 1.8.1. í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Markaðsleyfishafi skal gera rannsóknir og vinna verkefni tengd lyfjagát, sem tilgreind eru í lyfjagátaráætlun og krafist er sem sérstakra skuldbindinga.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun, eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSURs)

Á meðan heimsfaraldur stendur ekki yfir skal fylgja hefðbundinni áætlun og formi á samantektarskýrslum um öryggi lyfs, með sérstöku endurmati á aukaverkunum sem sérstakur áhugi er á og hugsanlegum aukaverkunum tengdum ónæmisglæðum. Í skýrslunni skulu vera niðurstöður úr yfirstandandi rannsóknum, eða frá raunverulegri notkun ef það á við, á frumgerðarbóluefnastofnum og allar upplýsingar um öryggi tengdar ónæmisglæðinum.

Meðan á heimsfaraldri stendur (stig 6 á viðbúnaðaráætlun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar vegna heimsfaraldurs influensu), skal á tveggja vikna fresti leggja fram einfaldaða samantekt um öryggi lyfs, ásamt yfirliti yfir dreifingu bóluefnisins, í samræmi við „CRMP guidance (Doc. Ref. EMEA/32706/2007 for pandemic)“:

Meðan á heimsfaraldri stendur eru innsendingar á samantekt um öryggi lyfs, sem tilgreindar eru í grein 24 í reglugerð (EC) nr. 726/2004, ekki nægjanlegar til eftirlits með heimsfaraldursbóluefni þar sem gert er ráð fyrir að það verði gefið miklum fjölda fólks á stuttum tíma. Við slíkar aðstæður er nauðsynlegt að upplýsingar um öryggi berist hratt þar sem þær geta haft verulega þýðingu fyrir jafnvægið á milli ávinnings og áhættu þegar um heimsfaraldur er að ræða. Skjót greining á uppsöfnuðum upplýsingum um öryggi, m.t.t. þess hve víðtæk bólusetningin er, skiptir sköpum varðandi skráningarlegar ákvarðanir og öryggi þess hóps sem á að bólusetja. Að auki, meðan á heimsfaraldri stendur, er ekki víst að geta til ítarlegs mats á samantektarskýrslu um öryggi lyfs, á því formi sem skilgreint er í bindi 9a af „Rules Governing Medicinal Product in the European Union“ sé nægileg til skjótrar greiningar á nýju öryggisatriði.

Þar af leiðandi, um leið og heimsfaraldri er lýst yfir (stig 6 á viðbúnaðaráætlun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar vegna heimsfaraldurs influensu) og farið er að nota bóluefni gegn heimsfaraldri, skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektarskýrslur um öryggi lyfs með því millibili og á því formi sem tilgreint er hér á eftir:

Tíðni innsendinga

- Tíminn er talinn frá fyrsta mánudegi eftir að fyrsta lota bóluefnisins er send af stað.
- Fyrsti lokapunktur fyrir niðurstöður er 14 dögum síðar.
- Skýrsla skal lögð fram eigi síðar en á degi 22 (þ.e. á mánudeginum á eftir).
- Skýrslur skulu lagðar fram á tveggja vikna fresti fyrstu 3 mánuðina í heimsfaraldri.
- Tíðni innsendinga verður endurskoðuð af markaðsleyfishafa og matsaðila ((co)rapporteur) á 3 mánaða fresti.

Þegar CHMP hefur fallist á að ekki sé lengur þörf á einfaldaðri samantekt um öryggi lyfs verður full samantektarskýrsla um öryggi lyfs, sem tekur til tímabilsins frá lokapunkti í síðustu venjubundnu samantektarskýrslu um öryggi lyfs, lögð fram innan ákveðins tíma að höfðu samráði við matsaðila.

Form

Í skýrslunni skulu vera eftirfarandi töflur með uppsöfnuðum niðurstöðum, á samþykktu sniðmáti:

1. Banvæn og/eða lífshættuleg viðbrögð – fyrir hverja forgangsskilgreiningu (PT – preferred term), þ.m.t. hlutfall tilkynninga um dauðsföll
2. Aukaverkanir sem sérstakur áhugi er á (PTs)
3. Alvarlegar óvæntar aukaverkanir (PTs)
4. Allar aukaverkanir sem koma fyrir hjá eftirtöldum aldurshópum: 6-23 mánaða, 2-8 ára, 8-17 ára, 18-60 ára, >60 ára
5. Allar aukaverkanir sem koma fyrir hjá barnshafandi konum
6. Allar aukaverkanir sem tilkynntar eru af sjúklingum og skráðar hafa verið í gagnagrunninn við lokapunkt.
7. Heildaryfirlit yfir allar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið á tímabilinu, flokkaðar eftir tilkynnanda (sjúklingur, heilbrigðisstarfsmaður), alvarleika, væntanleika og hvort tilkynningin er sjálfstæð eða skráð við eftirlit.

Framsetning niðurstaðna verður með hliðsjón af eftirfarandi tilmælum:

- Alvarleg, viðbúin viðbrögð verða metin af markaðsleyfishafa, sem hluti af ferlum til greininga á vísbendingum og verða aðeins hluti af skýrslunni ef upp koma áhyggjur.
- Allar töflur verða byggðar á fjölda aukaverkana (settar fram eftir PT, flokkaðar eftir líffæraflokki) en ekki fjölda tilvika.
- Töflur 1 til 4 verða byggðar á aukaverkunum frá heilbrigðisstarfsfólki eingöngu.
- Í töflum 1 til 5 verða tölur yfir aukaverkanir sem tilkynntar voru á tímabilinu og samantekið.
- Allar töflur verða byggðar á niðurstöðum fyrir samheiti en ekki sérheiti. Meta má niðurstöður fyrir ákveðin sérheiti við vinnslu upplýsinga um vísbendingar.
- Gerð skal mæling á hlutfallslegri tilkynningatíðni vísbendinga (relative reporting rate of signals) fyrir hvert skráð PT, ef mögulegt er.
- (t.d. Proportional reporting ratio (PRR), Information Component (IC) or the Empirical Bayesian Geometric Mean (EBMG)); þetta er ekki krafa þar sem markaðsleyfishafar hafa ekki allir getuna til að framkvæma þetta.
- Ekki er gerð krafa um „line listings“ – þær má leggja fram í skýrslum um mat á vísbendingum eftir þörfum.

Með samantektarskýrslum um öryggi lyfs skal einnig leggja fram stutt yfirlit, þar sem dregin eru fram öll áhyggjuefni, úrvinnslu vísbendinga forgangsraðað (ef um er að ræða margar vísbendingar) og viðeigandi tímamörk sett varðandi skil á fullri skýrslu um mat á vísbendingum. Allar skýrslur um vísbendingar skulu lagðar fram, þ. á m. þær sem voru í kjölfarið ekki taldar vísbendingar.

Leggja skal fram yfirlit yfir dreifingu bóluefnisins þar sem fram koma upplýsingar um fjölda bóluefnisskammta sem dreift hefur verið í:

- i) Evrópusambandsríkjum á tímabilinu, eftir lotunúmer,
- ii) Evrópusambandsríkjum, samantekið
- iii) Öðrum ríkjum heims

- **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **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	Skiladagur
Meðan á heimsfaraldri stendur mun umsækjandi hafa eftirlit með öryggi bóluefnisins á meðgöngu, með notkun skráa sem til þess eru ætlaðar.	Rannsóknaráætlun verður lögð fram sem hluti af áætlun um áhættustjórnun, meðan á heimsfaraldri stendur
Meðan á heimsfaraldri stendur mun umsækjandi gera framskyggna hóprannsókn eins og tilgreint er í áætlun um lyfjagát.	Háð því hver bóluefnisstofninn er og eftir að hann hefur verið tekinn í gagn, þegar fyrsti heimsfaraldurinn stendur yfir.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAKKNING SEM INNIHELDUR 1 PAKKA MEÐ 50 HETTUGLÖSUM MEÐ DREIFU OG 2 PAKKA MEÐ 25 HETTUGLÖSUM MEÐ FLEYTI

1. HEITI LYFS

Pumarix dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti.

Bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1) (klofin veiruögn, deydd, ónæmisglædd)

2. VIRK(T) EFNI

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

Klofna influensuveiru, deydda, sem inniheldur mótefnavaka sem jafngildir:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)v-líkur stofn notaður (PR8-IBCCDC-RG2) 3,75 míkróg*

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

* hemagglútínín

3. HJÁLPAREFNI

Tíómersal

Natríumklóríð (NaCl)

Tvínatríumhýdrógenfosfat (Na_2HPO_4)

Kalíumtvíhýdrógenfosfat (KH_2PO_4)

Kalíumklóríð (KCl)

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti

50 hettuglös: dreifa (mótefnavaki)

50 hettuglös: fleyti (ónæmisglæðir)

Rúmmál eftir blöndun 1 hettuglass af dreifu (2,5 ml) með 1 hettuglasi af fleyti (2,5 ml) samsvarar

10 skömmtum af bóluefni (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 VARNAÐARORÐ, 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 s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/664/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR 50 HETTUGLÖS AF DREIFU (MÓTEFNAVAKA)

1. HEITI LYFS

Dreifa fyrir Pumarix stungulyf, fleyti
Bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1) (klofin veiruögn, deydd, ónæmisglædd)

2. VIRK(T) EFNI

Klofin influensuveira, deydd, sem inniheldur mótefnavaka* sem jafngildir:

3,75 míkrog hemagglutínín/skammt

* Mótefnavaki: A/Indonesia/5/2005 (H5N1)-líkur stofn notaður (PR8-IBCDC-RG2)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Tíómersal, natríumklóríð, tvínatríumhýdrógenfosfat, kalíumtvíhýdrógenfosfat, kalíumklóríð, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifa með mótefnavaka fyrir stungulyf

50 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 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, Rixensart - Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/664/001
/

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA SEM INNIHELDUR 25 HETTUGLÖS AF FLEYTI (ÓNÆMISGLÆÐIR)****1. HEITI LYFS**

Fleyti fyrir Pumarix stungulyf, fleyti

2. VIRK(T) EFNI

Inniheldur: AS03-ónæmisglæði sem samanstendur af skvaleni (10,69 milligrömm), DL- α -tókóferóli (11,86 milligrömm) og pólýsorbati 80 (4,86 milligrömm)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumklóríð, tvínatríumhýdrógenfosfat, kalíumtvíhýdrógenfosfat, kalíumklóríð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fleyti með ónæmisglæði fyrir stungulyf
25 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, Rixensart - Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/664/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ DREIFU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dreifa með mótefnavaka fyrir Pumarix
Bóluefni gegn heimsfaraldri inflúensu
A/Indonesia/5/2005 (H5N1)-líkur stofn notaður (PR8-IBCDC-RG2)
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Blandið saman við fleyti með ónæmisglæði fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir blöndun: Notið innan 24 klst. og geymið ekki við hærri hita en 30°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. ANNAÐ

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 Pumarix
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

Pumarix dreifa og fleyti fyrir stungulyf, fleyti

Bóluefni gegn heimsfaraldri influensu (H5N1) (klofin veiruögn, deydd, ónæmisglædd)

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð 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.
- Þessu bóluefni hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverknir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Pumarix og við hverju það er notað

Upplýsingar um Pumarix og við hverju það er notað

Pumarix er bóluefni til nota hjá fullorðnum frá 18 ára aldri til að fyrirbyggja heimsfaraldur influensu.

Flensa sem verður að heimsfaraldri er tegund af influensu 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.

Hvernig verkar Pumarix

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

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Pumarix verji alla sem eru bólusettil.

2. Áður en þú færð Pumarix

Ekki má nota Pumarix:

- ef þú hefur fengið skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð við einhverju innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6) eða við einhverju öðru sem getur verið til staðar í örlitlu magni, s.s.: eggja- og kjúklingapróteinum, eggjahvítu, formaldehyði eða natríumdeoxýkóláti.
 - Einkenni um ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið útbrot með kláða, mæði og þroti í andliti eða tungu.
 - Ef hins vegar heimsfaraldur stendur yfir getur verið að þú fái samt bóluefnið. Það er þá aðeins að því tilskildu að viðeigandi lækni meðferð sé tiltæk án tafar ef ofnæmisviðbrögð koma fram.

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

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð bóluefnið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð Pumarix:

- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð, önnur en skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð, við einhverjum af innihaldsefnum bóluefnisins (talin upp í kafla 6) eða tíómersali, við eggja- og kjúklingapróteini, eggjahvítu, formaldehyði eða natríumdeoxýkólati.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu ásamt háum hita (yfir 38°C). Ef þetta á við um þig verður bólusetningunni yfirleitt frestað þar til þér líður betur. Væg sýking eins og kvef ætti ekki að vera vandamál en lækinn mun ráðleggja þér um hvort það megi bólusetja þig með Pumarix 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 Pumarix er ekki víst að niðurstöður úr slíkum prófum verði réttar. Láttu lækinn sem fer fram á þessi próf vita að þú hafir nýlega fengið Pumarix.
- ef þú ert með blæðingavandamál eða færð marbletti af litlu tilefni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð Pumarix. Það er vegna þess að hugsanlega er bólusetning ekki ráðlögð eða að það þarf að fresta henni.

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.

Börn:

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 eða bóluefna samhliða Pumarix

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

Sérstaklega skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert í meðferð (svo sem barksterameðferð eða krabbameinslyfjameðferð) sem hefur áhrif á ónæmiskerfið. Þrátt fyrir það má gefa Pumarix en svörun þín við bóluefninu gæti orðið lítil.

Ekki er ætlast til að Pumarix sé gefið á sama tíma og önnur bóluefni. Ef hins vegar ekki er hægt að komast hjá því, verður hitt bóluefnið gefið í hinn handlegginn. Aukaverkanir sem geta komið fram gætu orðið verri.

Meðgang og brjóstgjöf

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

Akstur og notkun véla

Sum áhrifin sem talin eru upp í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Best er að sjá hvernig áhrif Pumarix hefur á þig áður en þú reynir að framkvæma þessi verk.

Pumarix inniheldur tíómersal

Pumarix inniheldur tíómersal sem rotvarnarefni og það er hugsanlegt að þú finnr fyrir ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvert þekkt ofnæmi.

Pumarix inniheldur natríum og kalíum

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

3. Hvernig Pumarix er gefið

- Fullorðnir frá 18 ára aldri: þú færð tvo skammta af Pumarix. Seinni skammtinn skal gefa þegar að minnsta kosti þrjár vikur eru liðnar frá því að fyrri skammturinn var gefinn.

Ef þú hefur áður fengið einn eða tvo skammta af sambærilegu H5N1-bóluefni, sem inniheldur AS03

- Fullorðnir frá 18 ára aldri: þú færð einn skammt af Pumarix.

Notkun handa börnum

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun bóluefnis, sem er mjög svipað Pumarix (en framleitt við aðrar aðstæður), hjá börnum á aldrinum 3-9 ára sem fengu annaðhvort tvo fullorðinsskammta eða tvo hálfa fullorðinsskammta, sem gefnir voru með þriggja vikna millibili. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum yngri en 3 ára eða á aldrinum 10-17 ára

Læknir eða hjúkrunarfræðingur munu gefa Pumarix.

- Þau munu gefa Pumarix með inndælingu í vöðva.
- Venjulega er gefið í upphandleggsvöðva.

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.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið hættulega lágum blóðþrýstingi. Án meðhöndlunar getur þetta valdið losti. Læknar eru meðvitaðir um að þetta getur gerst og hafa tiltæka bráðameðferð fyrir slík tilfelli.

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

- Verkur á stungustað
- Höfuðverkur
- Þreyta
- Aumir vöðvar, liðverkir

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10

- Roði og þroti á stungustað
- Hiti
- Aukin svitamyndun
- Skjálfti
- Niðurgangur, ógleði

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100

- Viðbrögð á stungustað s.s. mar, harður hnútur, kláði, hiti
- Bólgnir eitlar í hálsi
- Sundl
- Almenn vanlíðan
- Óvenjulegt máttleysi
- Uppköst, magaverkur, meltingarópægindi vegna sýru í maga
- Svefnleysi
- Náladofi eða doði í höndum og fótum
- Mæði
- Brjóstverkur
- Kláði, útbrot

- Verkur í baki eða hálsi, stirðleiki í vöðvum, vöðvakrampar, verkir í fót- eða handlegg

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum

Þegar 0,5 ml skammtur af svipuðu bóluefni var gefinn börnum á aldrinum 3-9 ára, kom hiti oftast fyrir en þegar hálfur skammtur (0,25 ml) var gefinn. Einnig kom hiti oftast fyrir hjá börnum á aldrinum 6-9 ára en hjá börnum á aldrinum 3-5 ára. Aukaverkanir jukust ekki eftir seinni skammtinn, hvort sem barnið fékk hálfan fullorðinsskammt eða fullorðinsskammt, að undanskildum sumum aukaverkunum þar sem tíðnin jókst eftir seinni skammtinn, einkum tíðni hita hjá börnum <6 ára.

Í öðrum klínískum rannsóknum þar sem börn 6 mánaða til 17 ára fengu svipað bóluefni sem inniheldur A/Indónesía/05/2005, reyndist tíðni sumra aukaverkana (þ.m.t. verkur á stungustað, roði og hiti) hærri eftir seinni skammtinn hjá börnum yngri en 6 ára.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir hafa komið fyrir við notkun H1N1-bóluefna sem innihalda AS03. Þær geta einnig komið fram vegna Pumarix. Ef einhver af aukaverkunum hér á eftir koma fram skaltu tafarlaust láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita:

- Ofnæmisviðbrögð sem geta valdið hættulega lágum blóðþrýstingi. Án meðhöndlunar getur þetta valdið losti. Læknar eru meðvitaðir um að þetta getur gerst og hafa tiltæka bráðameðferð fyrir slík tilfelli.
- Flogaköst
- Útbreidd viðbrögð í húð, þ.m.t. þroti í andliti og ofsakláði.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir hafa komið fram dagana eða vikurnar eftir bólusetningu með bóluefnum sem árlega eru gefin gegn influensu. Þær getu einnig komið fram vegna Pumarix. Leitaðu tafarlaust til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000

- Verulegir stingir eða sláttarverkir eftir einni eða fleiri taugum
- Fækkun blóðflagna. Þetta getur leitt til blæðinga eða marbletta

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000

- Bólgur í æðum (æðabólga). Þetta getur valdið útbrotum, liðverkjum og nýrnvandamálum
- Vandamál tengd heila og taugum eins og bólgur í miðtaugakerfi (heila- og mænubólga), bólgur í taugum (taugabólga) og tegund lömunar sem kallast Guillain-Barré-heilkenni.

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Pumarix

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 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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

Pumarix inniheldur

- Virkt innihaldsefni:**

Klofin influensuveira, deydd, sem inniheldur mótefnavaka* sem jafngildir:

A/H5N1/Indonesia/5/2005-líkur stofn notaður (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 míkrogrömm** í hverjum 0,5 ml skammti

*ræktað í eggjum

**skilgreint sem míkrogrömm af hemagglútíníni

Bóluefnið samræmist ráðleggingum frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO) og ákvörðun Evrópusambandsins varðandi heimsfaraldur.

- Ónæmisglæðir:**

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

- Önnur innihaldsefni:**

Önnur innihaldsefni eru: tíómersal, natríumklóríð, tvínatríumhýdrógenfosfat, kalíumtvíhýdrógenfosfat, kalíumklóríð, vatn fyrir stungulyf

Útlit Pumarix og pakkningastærðir

Dreifan er hálf gagnsæ til beinhvít, ópallýsandi dreifa sem getur myndað örlítið botnfall. Fleytið er hvítleitur, einsleitur vökvi.

Áður en bóluefnið er gefið, er hlutunum tveimur blandað saman. Fullbúið bóluefnið er hvítleitt fleyti.

Ein pakkning af Pumarix inniheldur:

- einn pakka sem inniheldur 50 hettuglös með 2,5 ml af dreifu (mótefnavaki)
- tvo pakka sem innihalda 25 hettuglös með 2,5 ml af fleyti (ónæmisglæðir)

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

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

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

Lietuva

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

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

Lyfjastofnun Evrópu metur 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: <http://www.emea.europa.eu/>.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Pumarix samanstendur af tveimur ílátum:

Dreifa: Fjölskammta hettuglas sem inniheldur mótefnavakann.

Fleyti: Fjölskammta hettuglas sem inniheldur ónæmisglæðinn.

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 (að lágmarki í 15 mínútur). Hvítleitt botnfall gæti myndast í hettuglasinu sem inniheldur dreifuna; þetta botnfall er hluti af eðlilegu útliti dreifunnar. Fleytið er hvítleitt í útliti.
2. Hvert hettuglas skal hrist og skoðað m.t.t. aðskotahluta (fyrir utan hvítleita botnfallið sem lýst er að ofan) og/eða óeðlilegs útlits. Ef um annað hvort er að ræða (þ.m.t. gúmmiagnir úr tappanum), skal bóluefninu fargað.
3. 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 fánæg, má nota 21-G-nál. Hettuglasinu sem inniheldur ónæmisglæðinn skal haldið á hvolfi til að auðveldara sé að draga upp allt innihaldið.
4. Eftir að ónæmisglæðinum hefur verið bætt við mótefnavakann, skal hrista blönduna vel. Fullbúið bóluefnið er hvítleitt fleyti. Ef einhver önnur breyting sést skal bóluefninu fargað.
5. Magnið í Pumarix hettuglasi eftir blöndun er a.m.k. 5 ml. Bóluefnið skal gefið í samræmi við ráðlagða skammta (sjá kafla 3 „Hvernig Pumarix er gefið“).
6. 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. gúmmiagnir úr tappanum), skal bóluefninu fargað.
7. Hver 0,5 ml skammtur af bóluefni er dreginn upp í 1 ml sprautu til inndælingar og gefinn í vöðva. Mælt er með því að ekki sé notuð sverari nál en 23-G.
8. Notið bóluefnið innan 24 klst. eftir blöndun. Fullbúið bóluefnið má annað hvort geyma í kæli (2°C – 8°C) eða við stofuhita (25°C – 30°C). Ef fullbúið bóluefnið er geymt í kæli skal það látið ná stofuhita (að lágmarki í 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.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR TIL AD MÆLA MEÐ BREYTINGUM Á FORSENDUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Með hliðsjón af matsskýrslu PRAC á upplýsingum í samantekt um öryggi lyfsins (PSUR) fyrir Pumarix, eru vísindalegar niðurstöður PRAC eftirfarandi:

Varðandi þekkta hættu á hita hjá börnum (<6 ára), er PRAC ekki sammála markaðsleyfishafa að evrópska samantekin á eiginleikum lyfs innihaldi viðeigandi upplýsingar um þennan öryggisþátt. Þar sem þessi hættu er þekkt ætti kafli 4.4 að innihalda viðeigandi varnaðarorð. Einnig ætti að uppfæra kafla 4.8 þannig að þar komi fram upplýsingar, úr rannsóknunum þremur sem gerðar voru hjá börnum, D-Pan H5N1-009, -013 og 032, um aukaverkanir bóluefnisins.

Með hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum um hita hjá börnum telur PRAC að nauðsynlegt sé að uppfæra upplýsingar um lyfið.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður er mæla með breytingu á forsendum markaðsleyfisins

CHMP telur á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir Pumarix að hlutfall ávinnings-áhættu, fyrir lyfið, sem inniheldur sem virkt efni hreinsaða mótefnavakapætti af deyddum, klofnum veiruögnum A/Indonesia/05/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2, sé hagstætt þegar breytingar á upplýsingum um lyfið sem lagðar hafa verið til hafa verið gerðar.

CHMP mælir með að forsendum markaðsleyfisins verði breytt.