

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arepanrix suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.
Pandemisk influenza-vaccine (H1N1)v (split virion, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstitution indeholder 1 dosis (0,5 ml):

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen* svarende til:

A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme (X-179A) 3,75 mikrogram**

* opformeret i æg

** hæmagglutinin

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's beslutninger i forbindelse med en pandemi.

AS03-adjuvans bestående af squalen (10,69 mg), DL- α -tocopherol (11,86 mg) og polysorbat 80 (4,86 mg)

Når suspension og emulsion er sammenblandet, fås en multidosisvaccine i et hætteglas. Antallet af doser pr. hætteglas er angivet i pkt. 6.5.

Hjælpestoffer: vaccinen indeholder 5 mikrogram thiomersal.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.

Suspensionen er en gennemskinnelig til råhvid, opaliserende suspension, som kan være svagt sedimenteret.

Emulsionen er en hvidlig, homogen væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Influenzaprophylakse ved en officielt erklæret pandemisk situation (se pkt. 4.2 og 5.1).

Pandemisk influenza-vaccine bør anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

De anbefalede doser tager hensyn til tilgængelige data fra:

- Igangværende kliniske forsøg med raske personer, som har fået en enkelt dosis Arepanrix (H1N1).
- Kliniske forsøg med raske personer (inklusive ældre), som har fået to doser af en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

Samt yderligere fra:

- Igangværende kliniske forsøg med raske personer, som har fået en eller to doser AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces).
- Kliniske forsøg med raske personer, som har fået to doser AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H5N1, som er fremstillet ved en anden proces).

For nogle aldersgrupper er der begrænsede data fra kliniske forsøg (voksne i alderen 60-79 år og børn i alderen 10 til 17 år), meget begrænsede data fra kliniske forsøg (voksne i alderen 80 år og derover, børn i alderen 6 måneder til 9 år) eller ingen data (børn under 6 måneder) med AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H5N1 eller fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces), som angivet i pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

Voksne i alderen 18-60 år:

Én dosis på 0,5 ml gives på en bestemt dag.

Immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af Arepanrix (H1N1) i kliniske forsøg tyder på, at en enkelt dosis er tilstrækkelig.

Hvis der skal gives yderligere en dosis, skal denne gives mindst tre uger efter den første vaccination.

Ældre (over 60 år)

Én dosis på 0,5 ml gives på en bestemt dag.

Immunogenicitetsdata fra kliniske forsøg, opnået tre uger efter administration af AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, tyder på, at en enkelt dosis kan være tilstrækkelig.

Hvis der skal gives yderligere en dosis, skal denne gives mindst tre uger efter den første dosis.

Børn og unge i alderen 10-17 år

Immunogenicitetsdata fra kliniske forsøg, opnået tre uger efter administration af AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, tyder på, at doseringen kan være i overensstemmelse med anbefalingerne for voksne.

Børn i alderen fra 6 måneder til 9 år

Én dosis på 0,25 ml gives på en bestemt dag.

Foreløbige immunogenicitetsdata opnået med AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, hos et begrænset antal børn i alderen 6-35 måneder har vist, at der opnås et højere immunrespons efter den anden dosis a 0,25 ml givet efter et interval på tre uger.

Ved administration af anden vaccinedosis skal der tages højde for informationerne anført i afsnit 4.4, 4.8 og 5.1.

Børn under 6 måneder

På nuværende tidspunkt anbefales det ikke at vaccinere denne aldersgruppe.

Det anbefales, at personer, som får den første dosis af Arepanrix, fuldfører vaccinationsprogrammet med Arepanrix (se pkt. 4.4).

Indgivelsesmåde

Vaccinationen skal gives som intramuskulær injektion fortrinsvis i deltoideus eller i det anterolaterale lår (afhængig af muskelmassen).

4.3 Kontraindikationer

Tidligere anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion over for et eller flere af indholdsstofferne eller over for spor af reststofferne (ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd og natriumdeoxycholat) i

denne vaccine. Hvis vaccination skønnes nødvendig, skal genoplivningsudstyr være umiddelbart inden for rækkevidde, hvis behovet skulle opstå.

Se pkt. 4.4 for Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der skal udvises forsigtighed, når vaccinen gives til personer med kendt overfølsomhed (ud over anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, over for thiomersal og over for reststoffer (ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd og natriumdeoxycholat).

Som ved alle andre injicerbare vacciner, skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være til stede i tilfælde af, at der opstår en sjælden, anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Hvis den pandemiske situation tillader det, skal vaccination af patienter med svær, febril sygdom eller akut infektion udsættes.

Arepanrix må under ingen omstændigheder gives intravaskulært.

Der findes ingen data for subkutan administration af Arepanrix. Sundhedspersonalet skal derfor overveje fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, hvor intramuskulær injektion er kontraindiceret, medmindre den potentielle fordel er større end risikoen for blødning.

Der er ingen data for administration af AS03-adjuverede vacciner før eller efter administration af andre typer af influenzavacciner til præ-pandemisk eller pandemisk anvendelse.

Patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression kan have et utilstrækkeligt antistofrespons.

Et beskyttende immunrespons kan ikke med sikkerhed fremkaldes hos alle vaccinerede (se pkt. 5.1).

Der er ingen tilgængelige sikkerheds- og immunogenicitetsdata fra kliniske forsøg med Arepanrix eller AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, til børn under 6 måneder. Der er begrænsede data tilgængelig fra kliniske forsøg med AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, til raske børn i alderen 10 til 17 år, meget begrænsede data fra AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, til raske børn i alderen 6-35 måneder og begrænsede data fra forsøg med en formulering af AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H5N1v, som er fremstillet ved en anden proces, til børn i alderen 3-9 år.

Meget begrænsede data fra AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, til børn i alderen 6-35 måneder (n = 51), som fik to doser a 0,25 ml (halv voksendosis) med et interval på tre uger, tyder på en øgning i hyppigheden af bivirkninger i gruppen ”Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet” (se pkt. 4.8). Specielt steg hyppigheden af feber betydeligt (aksillær temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) efter den anden dosis. Det anbefales derfor at overvåge temperaturen og sænke feberen (f.eks kan administration af antipyretika være klinisk nødvendigt) hos yngre børn (f.eks op til ca. 6 år) efter hver vaccination.

Der er begrænsede data tilgængelig fra kliniske forsøg med AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, til voksne over 60 år og meget begrænsede data for voksne over 80 år.

Der findes ingen sikkerheds-, immunogenicitets- eller effektdata, der støtter en udskiftning af Arepanrix med andre H1N1-pandemivacciner under et vaccinationsprogram.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Data fra co-administration af AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, og ikke-adjuveret sæsoninfluenza-vaccine (Fluarix, split virion vaccine) til raske voksne over 60 år tyder ikke på, at der er nogen signifikant interferens i immunresponsen over for AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v. Immunresponsen mod Fluarix var tilfredsstillende.

Co-administration var ikke forbundet med en øget hyppighed af lokale eller systemiske reaktioner sammenlignet med administration af AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v alene. Data indikerer således, at Arepanrix kan administreres samtidig med ikke-adjuverede sæsoninfluenza-vacciner (injiceret i modsatte ekstremiteter).

Data opnået i forbindelse med administration af en ikke-adjuveret sæsoninfluenza-vaccine (Fluarix, split virion-vaccine) tre uger før administration af en dosis AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, til raske voksne over 60 år, tyder ikke på nogen signifikant interferens i immunresponsen over for AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces. Data indikerer derfor, at Arepanrix kan gives tre uger efter administration af ikke-adjuverede sæsoninfluenza-vacciner.

Der foreligger ingen data om co-administration af Arepanrix med andre vacciner.

Hvis co-administration af andre vacciner påtænkes, skal det ske i den anden ekstremitet. Det skal bemærkes, at bivirkningsreaktionerne kan forværres.

Det immunologiske respons kan nedsættes, hvis patienten er i immunsupprimerende behandling.

Efter en influenza-vaccination kan der forekomme falsk positive resultater m.h.t. antistoffer mod HIV-1, hepatitis C-virus og specielt HTLV-1 i serum undersøgt med ELISA-metoden. I disse tilfælde vil den efterfølgende Western Blot-analyse give negative resultater. De forbigående falsk positive resultater kan skyldes vaccineinduceret produktion af IgM.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen tilgængelige data om anvendelse af Arepanrix til gravide kvinder. Data fra gravide kvinder vaccineret med forskellige inaktiverede, ikke-adjuverede sæsonbestemte vacciner tyder ikke på misdannelser eller toksicitet hos fostre eller nyfødte.

Dyreforsøg med Arepanrix indikerer ikke reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3).

Vaccination med Arepanrix kan overvejes til gravide kvinder, hvis det skønnes nødvendigt. Dette skal ske under hensyntagen til de officielle anbefalinger.

Arepanrix kan gives til ammende kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

- Kliniske forsøg

De rapporterede bivirkninger er opstillet ud fra følgende hyppighed:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Forekomsten af bivirkninger er evalueret i kliniske forsøg med ca. 4.500 personer i alderen 18 år og derover, som har fået en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesia/5/2005 (H5N1).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: lymfadenopati

Psyriske forstyrrelser

Ikke almindelig: insomnia

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Ikke almindelig: svimmelhed, paræstesi,

Øre og labyrint

Ikke almindelig: vertigo

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: dyspnø

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: kvalme, diaré

Ikke almindelig: mavesmerter, opkastning, dyspepsi, mavebesvær

Hud og subkutane væv

Almindelig: svedtendens

Ikke almindelig: hudkløe, udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelig: ledsmerter, muskelsmerter

Ikke almindelig: rygsmerter, muskuloskeletal stivhed, nakkesmerter, muskelkramper, smerter i ekstremiteter

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: smerter ved administrationsstedet, træthed

Almindelig: rødme ved administrationsstedet, hævelse ved administrationsstedet, feber, kuldegysninger

Ikke almindelig: reaktioner ved administrationsstedet (f.eks. blå mærker, induration, kløe, varme), asteni, brystsmerter, utilpashed

Supplerende data vedrørende reaktogenicitet er tilgængelige fra kliniske forsøg med raske personer i forskellige aldersgrupper fra 6 måneder og opefter, som har fået AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces. Nedenfor er anført de foreliggende data.

Voksne

I et klinisk forsøg, hvor reaktogeniciteten blev evalueret efter den første 0,5 ml-dosis AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, til raske voksne i alderen 18-60 år (n = 120) og over 60 år (n = 120) var hyppigheden af bivirkningerne ens i

aldersgrupperne bortset fra rødme (hyppigere hos personer over 60 år), samt kuldegysninger og svedtendens (hyppigere hos personer i alderen 18-60 år).

I et klinisk forsøg, hvor reaktogeniciteten blev evalueret hos raske voksne i alderen 18-60 år, som havde fået to 0,5 ml-doser (med 21 dages mellemrum) AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, sås en øget hyppighed af de undersøgte generelle symptomer (f.eks. træthed, hovedpine, artralgi, kuldegysninger, svedtendens og feber) efter den anden dosis i forhold til efter den første dosis.

Børn i alderen 10-17 år

I et klinisk forsøg, hvor reaktogeniciteten blev evalueret hos børn i alderen 10-17 år, som havde fået to doser a 0,5 ml (med 21 dages mellemrum) AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, sås ikke en øget reaktogenicitet efter den anden dosis i forhold til efter den første dosis. Gastrointestinale symptomer og kuldegysninger blev set med en øget hyppighed sammenlignet med hyppigheden set i forsøg med AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H5N1, som er fremstillet ved en anden proces.

Børn i alderen fra 3-9 år

I et klinisk forsøg, hvor reaktogeniciteten blev evalueret hos børn i alderen 3-5 år og 6-9 år, som havde fået en enkelt halv voksendosis (a 0,25 ml) AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1, som er fremstillet ved en anden proces, var hyppigheden af nedennævnte bivirkninger som anført i tabellen:

Bivirkninger	3-5 år	6-9 år
Smerter	60,0 %	63,1 %
Rødme	26,7 %	23,1 %
Hævelse	21,7 %	23,1 %
Kuldegysning	13,3 %	10,8 %
Svedtendens	10,0 %	6,2 %
Feber > 38 °C	10,0 %	4,6 %
Feber > 39 °C	1,7 %	0,0 %
Diaré	5,0 %	-
Døsighed	23,3 %	-
Irritabilitet	20,0 %	-
Appetitløshed	20,0 %	-
Artralgi	-	15,4 %
Myalgi	-	16,9 %
Træthed	-	27,7 %
Gastrointestinale symptomer	-	13,8 %
Hovedpine	-	21,5 %

- = ikke tilgængelig

Der er på nuværende tidspunkt ingen data tilgængelige vedrørende reaktogenicitet efter den anden halve voksendosis (a 0,25 ml) AS03-adjuvert vaccine, som indeholder HA fra H1N1, som er fremstillet ved en anden proces, for børn i alderen 3-9 år. I et andet klinisk forsøg, hvor reaktogeniciteten blev vurderet hos børn i alderen 3-9 år, som havde fået to voksendoser (a 0,5 ml) AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1 (med anden fremstillingsproces) (med 21 dages mellemrum), sås imidlertid en øget hyppighed af almene symptomer og reaktioner på injektionsstedet efter den anden dosis i forhold til efter den første dosis.

Børn i alderen 6-35 måneder

I et klinisk forsøg, hvor reaktogeniciteten blev evalueret hos børn i alderen 6-35 måneder, som fik to halve voksendoser (a 0,25 ml med 21 dages mellemrum) AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, sås en øget hyppighed af bivirkningerne i gruppen ”Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet” efter den anden dosis i forhold til hvad der blev set efter den første dosis, specielt tilfælde af aksillær temperatur ($> 38^{\circ}\text{C}$). Den samlede hyppighed per dosis af de nævnte bivirkninger er vist i tabellen:

Bivirkninger	Efter første dosis	Efter anden dosis
Smerter	31,4 %	41,2 %
Rødme	19,6 %	29,4 %
Hævelse	15,7 %	23,5 %
Feber (aksillær temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	5,9 %	43,1 %
Feber (aksillær temperatur $\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0 %	3,9 %
Døsighed	7,8 %	35,3 %
Irritabilitet	21,6 %	37,3 %
Appetitløshed	9,8 %	39,2 %

Reaktogeniciteten er også evalueret hos raske voksne i alderen 18-60 år, som enten har fået første dosis 0,5 ml af Arepanrix (H1N1) (n = 167) eller AS03-adjuvert vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces (n = 167). Hyppigheden af bivirkningerne var sammenlignelige for begge grupper.

- Overvågning efter markedsføring

AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces

Udover de bivirkninger, som er rapporteret i de kliniske forsøg, er følgende rapporteret efter markedsføringen af AS03-adjuveret vaccine indholdende HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces:

Immunsystemet

Anafylaksi, allergiske reaktioner

Nervesystemet

Feberkrampe

Hud og subkutane væv

Angioødem, generaliserede hudreaktioner, nældefeber

Interpandemiske trivalente vacciner

I forbindelse med overvågning efter markedsføring af interpandemiske, trivalente vacciner er der også indberettet følgende bivirkninger:

Sjælden:

Neuralgi, forbigående trombocytopeni

Meget sjælden:

Vaskulitis med forbigående nyreproblemer.

Neurologiske forstyrrelser, f.eks. encefalomyelitis, neuritis og Guillain-Barré-syndrom.

Denne vaccine indeholder thiomersal (en organisk kviksølvforbindelse) som konserveringsmiddel, og det er derfor muligt, at der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenza-vacciner, ATC-kode J07BB02.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der stadig afventes yderligere evidens for lægemidlet.

Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vil regelmæssigt vurdere ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

Et klinisk forsøg med Arepanrix (H1N1) har frembragt begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået 3 uger efter administration af en enkelt 0,5 ml-dosis til raske voksne i alderen 18-60 år.

Kliniske forsøg med AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces, har på nuværende tidspunkt tilvejebragt:

- Begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt dosis til raske voksne i alderen 18-79 år.
- Begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået efter administration af to doser til raske voksne i alderen 18-60 år.
- Meget begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt dosis til raske voksne over 80 år.
- Begrænsede immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt dosis 0,25 ml eller 0,5 ml til raske børn i alderen 10-17 år.
- Begrænsede sikkerhedsdata opnået efter administration af 0,25 ml eller to doser a 0,5 ml (voksen-dosis) til raske børn i alderen 10-17 år.
- Meget begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt halv voksendosis (a 0,25 ml) til raske børn i alderen 3-9 år.
- Meget begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt halv voksendosis (a 0,25 ml) til raske børn i alderen 6-35 måneder.

Kliniske forsøg med en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesia/05/2005 (H5N1) har tilvejebragt sikkerheds- og immunogenicitetsdata for raske voksne inklusive ældre.

Immunrespons mod Arepanrix (H1N1) hos voksne i alderen 18-60 år:

I et klinisk forsøg, hvor immunogeniciteten blev evalueret hos raske personer i alderen 18-60 år, som havde fået enten Arepanrix (H1N1) (n = 167) eller AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces (n = 167), var anti-HA-antistofresponsen 21 dage efter første dosis følgende:

Anti-HA antistof	Immunrespons mod A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme	
	Arepanrix (H1N1) n = 164	AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces n = 164
Seroprotektionsrate ¹	100 %	97,6 %
Serokonverteringsrate ²	97,6 %	93,9 %

Serokonverteringsfaktor ³	41,5	32,0
--------------------------------------	------	------

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

Immunrespons mod AS03-adjuveret vaccine, som indeholder HA fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden proces

Voksne i alderen 18-60 år

I to kliniske forsøg (D-Pan H1N1-007 og D-Pan H1N1-008), hvor immunogeniciteten blev undersøgt hos raske personer i alderen 18-60 år, blev følgende anti-HA-antistofrespons set:

Anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dage efter første dosis		21 dage efter anden dosis		21 dage efter første dosis	
	Inkluderede personer i alt n = 60 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 37 [95 % CI]	Inkluderede personer i alt n = 59 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 37 [95 % CI]	Inkluderede personer i alt n = 120 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 76 [95 % CI]
Seroprotektionsrate ¹	100 % [94,0; 100]	100 % [90,5; 100]	100 % [93,9; 100]	100 % [90,5; 100]	97,5 % [92,9; 99,5]	96,1 % [88,9; 99,2]
Serokonverteringsrate ²	98,3 % [91,1; 100]	100 % [90,5; 100]	98,3 % [90,9; 100]	100 % [90,5; 100]	95,0 % [89,4; 98,1]	96,1 % [88,9; 99,2]
Serokonverteringsfaktor ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem geometrisk middeltiter (GMT) efter vaccinationen og GMT før vaccinationen.

Ældre (over 60 år)

I studie D-Pan H1N1-008 blev immunogeniciteten hos raske personer (n = 120) i alderen over 60 år (stratificeret i aldersgrupperne 61-70, 71-80 og over 80 år) vurderet. Anti-HA-antistofrespons 21 dage efter første dosis er angivet nedenfor:

Anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme					
	61-70 år		71-80 år		> 80 år	
	Inkluderede personer i alt n = 75 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 43 [95 % CI]	Inkluderede personer i alt n = 40 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 23 [95 % CI]	Inkluderede personer i alt n = 5 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 3 [95 % CI]
Sero-protektions-rate ¹	88,0 % [78,4; 94,4]	81,4 % [66,6; 91,6]	87,5 % [73,2; 95,8]	82,6 % [61,2; 95,0]	80,0 % [28,4; 99,5]	66,7 % [9,4; 99,2]
Sero-konverterings-rate ²	80,0 % [69,2; 88,4]	81,4 % [66,6; 91,6]	77,5 % [61,5; 89,2]	82,6 % [61,2; 95,0]	80,0 % [28,4; 99,5]	66,7 % [9,4; 99,2]
Sero-konverterings-faktor ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94; 28,78]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58; 36,88]	18,4 [4,3; 78,1]	17,95 [0,55; 582,25]

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem geometrisk middeltiter (GMT) efter vaccinationen og GMT før vaccinationen.

Børn i alderen 10-17 år

I to kliniske forsøg blev immunogeniciteten af en halv (0,25 ml) og en fuld (0,5 ml) voksendosis hos raske børn i alderen 10-17 år vurderet. Anti-HA-antistofresponsen 21 dage efter første dosis var følgende:

Anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme			
	halv dosis		fuld dosis	
	Inkluderede personer i alt n = 58 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 38 [95 % CI]	Inkluderede personer i alt n = 97 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 61 [95 % CI]
Seroprotektions-rate ¹	98,3 % [90,8; 100]	97,4 % [86,2; 99,9]	100 % [96,3; 100]	100 % [94,1; 100]
Sero-konverterings-rate ²	96,6 % [88,1; 99,6]	97,4 % [86,2; 99,9]	96,9 % [91,2; 99,4]	100 % [94,1; 100]
Sero-konverterings-faktor ³	46,7 % [34,8; 62,5]	67,0 % [49,1; 91,3]	69,0 [52,9; 68,4]	95,8 [78,0; 117,7]

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem geometrisk middeltiter (GMT) efter vaccinationen og GMT før vaccinationen.

Børn i alderen 3-9 år

I et klinisk forsøg, hvor børn i alderen 3-9 år havde fået en halv voksendosis (0,25 ml) AS03-adjuveret vaccine, som indeholder 3,75 µg HA fra A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme, var anti-HA-antistofresponset 21 dage efter første dosis følgende:

Anti-HA antistof	Immunrespons mod A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme			
	3-5 år		6-9 år	
	Inkluderede personer i alt n = 30 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 27 [95 % CI]	Inkluderede personer i alt n = 30 [95 % CI]	Sero-negative personer før vaccination n = 29 [95 % CI]
Seroprotektions- rate ¹	100 % [88,4; 100]	100 % [87,2; 100]	100 % [88,4; 100]	100 % [88,1; 100]
Serokonverterings- rate ²	100 % [88,4; 100]	100 % [87,2; 100]	100 % [88,4; 100]	100 % [88,1; 100]
Serokonverterings- faktor ³	32,4 [25,4; 41,2]	36,4 [29,1; 45,4]	36,3 [28,0; 47,2]	37,4 [28,7; 48,7]

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelst stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem geometrisk middeltiter (GMT) efter vaccinationen og GMT før vaccinationen.

Børn i alderen 6-35 måneder

I et klinisk forsøg med raske børn i alderen 6-35 måneder (stratificeret i aldergrupperne fra 6-11 måneder, 12-23 måneder og 24-35 måneder) var anti-HA-antistofresponset 21 dage efter første og anden halv voksendosis (a 0,25 ml) følgende:

Anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme						
	6-11 måneder			12-23 måneder ⁴		24-35 måneder ⁴	
	Efter første dosis	Efter anden dosis	Efter første dosis	Efter første dosis	Efter anden dosis	Efter første dosis	Efter anden dosis
	Inkluderede personer i alt [95 % CI]		Sero-negative personer før vaccination [95 % CI]	Inkluderede personer i alt [95 % CI]		Inkluderede personer i alt [95 % CI]	
	n = 17	n = 17	n = 14	n = 17	n = 16	n = 16	n = 17
Sero-protektionsrate ¹	100 % [80,5; 100]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8; 100]	100 % [80,5; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [80,5; 100]
Sero-konverteringsrate ²	94,1 % [71,3; 99,9]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8; 100]	100 % [80,5; 100]	100 % [79,5; 100]	100 % [79,4; 100]	100 % [80,5; 100]
Sero-konverteringsfaktor ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq$ 1:40;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq$ 1:40, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelst stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem geometrisk middeltiter (GMT) efter vaccinationen og GMT før vaccinationen.

⁴ alle seronegative personer før vaccination

Den kliniske relevans af hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq$ 1:40 hos børn er ukendt.

Analyse af en undergruppe på 36 personer i alderen 6-35 måneder har vist, at 80,6 % havde en firdobbelst stigning af serum-neutraliserende antistofniveau 21 dage efter den første dosis (66,7 % hos 12 personer i alderen 6-11 måneder, 91,7 % hos 12 personer i alderen 12-23 måneder og 83,3 % hos 12 personer i alderen 24-35 måneder.

Immunrespons mod en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Tre kliniske forsøg har vurderet immunogeniciteten af en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesia/05/2005 (H5N1) hos personer i alderen 18 år og derover, efter vaccination på dag 0 og dag 21.

I et klinisk forsøg var anti-hæmagglutinin (anti-HA)-antistofresponset 21 dage og seks måneder efter anden dosis følgende:

Anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/5/2005			
	18-60 år		> 60 år	
	dag 42 n = 1.488	dag 180 n = 353	dag 42 n = 479	dag 180 n = 104
Seroprotektionsrate ¹	91 %	62 %	76,8 %	63,5 %
Serokonverteringsrate ²	91 %	62 %	76,4 %	62,5 %
Serokonverterings-	51,4	7,4	17,2	7,8

faktor ³				
---------------------	--	--	--	--

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

En firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistoftiter blev set 21 dage efter anden dosis hos 94,4 % af personerne i alderen 18-60 år og 80,4 % af personerne over 60 år.

I et sammenlignende forsøg var anti-hæmagglutinin (anti-HA)-antistofresponset hos personer i alderen 18-64 år følgende:

Anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Indonesia/5/2005		
	dag 21 n = 145	dag 42 n = 145	dag 180 n = 141
Seroprotektionsrate ¹	42,1 %	97,2 %	54,6 %
Serokonverteringsrate ²	42,1 %	97,2 %	54,6 %
Serokonverteringsfaktor ³	4,5	92,9	5,6

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

En firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistoftiter mod A/Indonesia/05/2005 blev set hos 76,6 % af personerne på dag 21, hos 97,9 % af personerne på dag 42 og hos 91,5 % af personerne på dag 180.

Krydsreaktions-immunrespons fremkaldt af en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

I et konsistensforsøg blev en firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistoftiter mod A/Vietnam/1194/2004 opnået hos 65,5 % af personerne i alderen 18-60 år og hos 24,1 % af personerne over 60 år.

I et andet klinisk forsøg var anti-HA-responset mod A/Vietnam/1194/2004 efter administration af en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesis/05/2005 (H5N1) følgende:

Anti-HA-antistof	Immunrespons mod A/Vietnam/1194/2004		
	dag 21 n = 145	dag 42 n = 145	dag 180 n = 141
Seroprotektionsrate ¹	15,2 %	64,1 %	10,6 %
Serokonverteringsrate ²	13,1 %	62,1 %	9,2 %
Serokonverteringsfaktor ³	1,9	7,6	1,7

¹ seroprotektionsrate: andelen af forsøgspersoner med hæmagglutinationshæmningstiter (HI) $\geq 1:40$;

² serokonverteringsrate: andelen af forsøgspersoner, som enten var seronegative før vaccination og opnåede en beskyttende post-vaccinationstiter på $\geq 1:40$, eller som var seropositive før vaccination og opnåede en firdobbelt stigning af titer;

³ serokonverteringsfaktor: forholdet mellem post-vaccinationsgeometrisk middeltiter (GMT) og prævaccinations-GMT.

En firdobbelt stigning i serum-neutraliserende antistofniveauer mod A/Vietnam/1194/2004 blev opnået hos 44,7 % af personerne på dag 21, hos 53,2 % af personerne på dag 42 og hos 38,3 % af personerne på dag 180.

Information fra prækliniske forsøg:

Vaccinens evne til at yde beskyttelse mod homologe og heterologe virusstammer er vurderet præklinisk for A/Indonesia/05/05 (H5N1) ud fra et forsøg med fritter.

- Forsøg med en homolog pandemisk H5N1-stamme (A/Indonesia/5/05)

I dette forsøg, omhandlende beskyttelse, blev fritter (seks fritter pr. gruppe) immuniseret intramuskulært med en vaccinekandidat, som indeholder tre forskellige doser H5N1-antigen (7,5; 3,8 og 1,9 mikrogram HA-antigen) adjuveret med standarddosis eller halv dosis AS03. Kontrolgrupperne omfattede fritter immuniseret med hhv. adjuvans alene og ikke-adjuveret vaccine (7,5 mikrogram HA). De fritter, som blev immuniseret med ikke-adjuveret H5N1-influenzavaccine, var ikke beskyttet mod død og viste sammenlignelig virusbelastning i lungerne og grad af virusudskillelse i de øvre luftveje, som blev set hos de fritter, som var immuniseret med adjuvans alene. Omvendt var kombinationen af doseringerne med H5N1-antigen, som var adjuveret med AS03, i stand til at beskytte mod mortalitet og at reducere lungvirusbelastningen og virusspredningen efter intra-trakeal belastning med en homolog vildtype H5N1-virus. Serologiske test indikerer en direkte sammenhæng mellem vaccineinduceret HI og neutraliserende antistofniveauer hos dyr, som har opnået beskyttelse sammenlignet med kontrolgrupperne som fik hhv. antigen og adjuvans.

- Forsøg med en heterolog pandemisk H5N1-stamme (A/Hong Kong/156/97)

I dette forsøg, omhandlende beskyttelse, blev fritter (seks fritter pr. gruppe) immuniseret intramuskulært med en vaccinekandidat, som indeholder fire forskellige doser H5N1-antigen (3,5, 1,5, 0,6 og 0,24 mikrogram HA-antigen) adjuveret med halv dosis AS03. Yderligere blev en gruppe med seks fritter immuniseret med vaccinekandidat, som indeholder 3,75 mikrogram H5N1 + fuld dosis AS03 og en kontrolgruppe blev immuniseret med ikke-adjuveret vaccine (3,75 mikrogram HA). Resultatet af dette heterologe forsøg indikerer en beskyttelse på 80,7 % - 100 % for alle adjuverede vaccinekandidater sammenlignet med 43 % beskyttelse for ikke-adjuverede vacciner, hvilket viser fordelene ved AS03 adjuvering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data fra en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesia/05/2005 (H5N1) viser ikke nogen risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter akutte og gentagne doser, lokal tolerance, fertilitet hos kvinder, toksicitet for foster/nyfødt barn (til og med afslutningen af ammeperioden).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Suspension i hætteglas:

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Dinatriumhydrogenphosphat (Na₂HPO₄)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)

Kaliumchlorid (KCl)
Vand til injektionsvæsker

Emulsion i hætteglas:
Natriumchlorid (NaCl)
Dinatriumhydrogenphosphat (Na₂HPO₄)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)
Kaliumchlorid (KCl)
Vand til injektionsvæsker

Vedrørende adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter rekonstitution skal vaccinen anvendes inden for 24 timer. Den rekonstituerede vaccine er kemisk og fysisk holdbar i op til 24 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En pakke indeholder:

- en pakke med 50 hætteglas (type I-glas), hver indeholdende 2,5 ml suspension og forsynet med prop (butylgummi).
- to pakker med 25 hætteglas (type I-glas), hver indeholdende 2,5 ml emulsion og forsynet med prop (butylgummi)

Ved sammenblanding af 1 hætteglas suspension (2,5 ml) og 1 hætteglas emulsion (2,5 ml) fås 10 vaccinedoser (5 ml).

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Arepanrix består af to hætteglas:

Suspension: multidosis-hætteglas indeholdende antigen

Emulsion: multidosis-hætteglas indeholdende adjuvans.

Før administration skal indholdet af de to hætteglas sammenblandes.

Instruktion for rekonstitution og administration af vaccinen:

1. Inden emulsionen (adjuvans) og suspensionen (antigen) sammenblandes, skal de to komponenter have stuetemperatur. Et hvidligt bundfald kan ses i hætteglasset med suspension; dette bundfald er en del af suspensionens normale fysiske udssende. Emulsionen har et hvidligt udssende.
2. Hvert hætteglas skal omrystes og inspiceres visuelt for fremmede partikler (udover det hvide bundfald beskrevet ovenfor) og/eller ændringer i det fysiske udseende. I tilfælde af observation af et af de ovennævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen), skal vaccinen kasseres.

3. Vaccinen blandes ved at trække det totale indhold af hætteglasset med adjuvans op vha. en injektionssprøjte og tilsætte dette til hætteglasset med antigen.
4. Efter tilsætning af adjuvans til antigen, skal blandingen omrystes godt. Den færdigblandede vaccine er en hvidlig emulsion. Hvis den rekonstituerede vaccine ser anderledes ud, skal den kasseres.
5. Efter rekonstitution af Arepanrix indeholder hætteglasset mindst 5 ml. Vaccinen bør administreres i overensstemmelse med den anbefalede dosis (se pkt. 4.2).
6. Hætteglasset skal omrystes før hver administration og inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. I tilfælde af observation af et af de nævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen), skal vaccinen kasseres.
7. Hver enkel vaccinedosis a 0,5 ml (hel dosis) eller 0,25 ml (halv dosis) udtages vha. en injektionssprøjte og administreres intramuskulært.
8. Efter sammenblanding skal vaccinen anvendes inden for 24 timer. Den blandede vaccine kan enten opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) eller ved stuetemperatur (højst 25 °C). Hvis den blandede vaccine opbevares i køleskab, skal vaccinen have stuetemperatur før hver udtagning.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.