

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pandemrix 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 farveløs, lys, opaliserende væske.
Emulsionen er en hvidlig, homogen væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Influenzaprofylakse 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 eller to doser Pandemrix (H1N1) og fra kliniske forsøg med raske personer, som har fået to doser af en version af Pandemrix, som indeholder HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Hos 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) for den ene eller begge formuleringer af Pandemrix, som angivet i pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

Voksne i alderen 18 år og derover:

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

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

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

Børn og unge i alderen 10-17 år

Doseringen kan være i overensstemmelse med anbefalingerne for voksne.

Børn i alderen fra 6 måneder til 9 år

En dosis på 0,25 ml gives på en udvalgt dag.

Foreløbige immunogenicitetsdata opnået 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 Pandemrix, fuldfører vaccinationsprogrammet med Pandemrix (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, gentamicinsulphat 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, gentamicinsulphat 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.

Pandemrix må under ingen omstændigheder gives intravaskulært.

Der findes ingen data for subkutan administration af Pandemrix. 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 findes ingen data for administration af AS03-adjuverede vacciner før eller efter andre typer af pre-pandemiske eller pandemiske influenza-vacciner.

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 Pandemrix (H1N1) til børn under 6 måneder. Der er begrænsede data tilgængelig fra kliniske forsøg med Pandemrix (H1N1) til raske børn i alderen 10 til 17 år, meget begrænsede data tilgængelig fra kliniske forsøg med Pandemrix (H1N1) til raske børn i alderen 6-35 måneder og begrænsede data fra forsøg med en formulering af Pandemrix indeholdende H5N1-antigener til børn i alderen 3-9 år.

Meget begrænsede data fra børn i alderen 6-35 måneder (N = 51), som fik to doser a 0,25 ml (halv voksendosis) med et interval på tre uger, indikerer 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 > 38 °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 Pandemrix (H1N1) til voksne over 60 år og meget begrænsede data for Pandemrix (H1N1) og for en formulering af vaccinen indeholdende H5N1-antigener til voksne over 80 år.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Data fra co-administration af Pandemrix (H1N1) og ikke-adjuveret sæsoninfluenza-vaccine (Fluarix, split virion vaccine) til raske voksne over 60 år indikerede, at der ikke var nogen signifikant interferens i immunresponsen over for Pandemrix H1N1. Immunresponsen over for Fluarix var tilfredsstillende.

Co-administration var ikke forbundet med en øget hyppighed af lokale eller systemiske reaktioner sammenlignet med administration af Pandemrix alene.

Data indikerer således, at Pandemrix 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 Pandemrix (H1N1) til raske voksne over 60 år, indikerede ikke nogen signifikant interferens i immunresponsen over for Pandemrix H1N1. Data indikerer derfor, at Pandemrix kan gives tre uger efter administration af ikke-adjuverede sæsoninfluenza-vacciner.

Der foreligger ingen data om co-administration 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 Pandemrix til gravide kvinder. Data fra gravide kvinder vaccineret med forskellige inaktiverede, non-adjuverede sæsonbestemte vacciner tyder ikke på misdannelser eller toksicitet hos fostre eller nyfødte.

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

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

Pandemrix 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 bivirkningerne vist nedenfor er evalueret i kliniske forsøg med ca. 5.000 personer i alderen 18 år og derover, som har fået en vaccine indeholdende A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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

Blod og lymfesystem

Almindelig: lymfadenopati

Psyriske forstyrrelser

Ikke almindelig: insomnia

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Ikke almindelig: paræstesi, døsigheid, svimmelheid

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig: gastrointestinale symptomer (f.eks. diaré, opkastning, mavesmerter, kvalme)

Hud og subkutane væv

Almindelig: blodudtrædninger i huden ved administrationsstedet, øget svedtendens

Ikke almindelig: hudkløe, udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelig: artralgi, myalgi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: induration, hævelser, smerter og rødmen ved administrationsstedet, feber, træthed
Almindelig: kulderystelser, influenzalignende symptomer, reaktioner på administrationsstedet (f.eks. varme, kløe)

Ikke almindelig: utilpashed

Supplerende reaktogenicitetsdata er tilgængelige fra kliniske forsøg med raske personer i forskellige aldersklasser fra 6 måneder og opefter, som har fået Pandemrix H1N1. Nedenfor er de foreliggende data anført.

Voksne

I et klinisk forsøg, hvor reaktogeniciteten blev evalueret efter første dosis Pandemrix (H1N1) på 0,5 ml 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 kulderystelser 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 fik to 0,5 ml doser Pandemrix H1N1 (med 21 dages mellemrum), var hyppigheden af de undersøgte generelle symptomer (f.eks. træthed, hovedpine, artralgi, kulderystelser, svedtendens og feber) øget 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 0,5 ml Pandemrix H1N1 (med 21 dages mellemrum), sås ikke en øget reaktogenicitet efter den anden dosis i forhold til efter den første dosis. Gastrointestinale symptomer og kulderystelser blev set med en øget hyppighed sammenlignet med hyppigheden anført ovenfor set i forsøg med en H5N1-vaccine.

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 (dvs. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) var hyppigheden af de 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 %
Kulderystelser	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 tilgængelige data vedrørende reaktogenicitet efter den anden halv voksendosis (dvs. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) 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 (dvs. 0,5 ml) Pandemrix (H1N1) (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 vurderet hos børn i alderen 6-35 måneder, som fik to halve voksendoser (dvs. 0,25 ml) Pandemrix H1N1 (med 21 dages mellemrum) 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 feber (aksillær temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$). 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 %

- Overvågning efter markedsføring

Pandemrix H1N1v

Udover de bivirkninger, som er rapporteret i de kliniske forsøg, er følgende rapporteret efter markedsføring af Pandemrix H1N1v:

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

Mockup-vacciner indeholder influenza-antigener, som er forskellige fra dem, der findes i den influenza-virus, der aktuelt er i omløb. Disse antigener kan kaldes ”nye” antigener og simulerer en situation, hvor målpopulationen for vaccinationen er immunologisk naive. Data fra mockup-vaccinationen vil støtte den vaccinationsstrategi, der sandsynligvis vil blive anvendt til den pandemiske vaccine. Kliniske immunogenicitets-, sikkerheds- og reaktogenicitetsdata fra mockup-vacciner er relevante i forbindelse med pandemiske vacciner.

Kliniske forsøg med en formulering af Pandemrix indeholdende HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), som blev administreret på dag 0 og dag 21, har på nuværende tidspunkt tilvejebragt:

- Sikkerheds- og immunogenicitetsdata for raske voksne inklusive ældre.
- Begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata for raske børn i alderen 3-9 år, som har fået 0,5 ml eller 0,25 ml (dvs. halv voksendosis).
- Immunogenicitetsdata for raske voksne i alderen 18-60 år, som har fået to doser på 0,5 ml med et interval på 3 uger eller 6 måneder.
- Begrænsede immunogenicitetsdata for krydreaktion mod A/Indonesien/5/2005 for raske voksne inklusive ældre og for raske børn i alderen 3-9 år.
- Begrænsede immunogenicitetsdata for raske voksne i alderen 18-60 år, som fik en dosis AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesien/05/2005, som blev administreret efter en eller to doser Pandemrix indeholdende HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Yderligere data fra H5N1-forsøg kan ses i produktinformationen for Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret) GlaxoSmithKline Biologicals.

Immunrespons mod Pandemrix (H1N1)

Kliniske forsøg med Pandemrix (H1N1) har på nuværende tidspunkt tilvejebragt:

- Begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt dosis Pandemrix (H1N1) til raske voksne i alderen 18-79 år.
- Begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået efter administration af to doser Pandemrix (H1N1) til raske voksne i alderen 18-60 år.
- Meget begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt dosis Pandemrix (H1N1) til raske voksne over 80 år.
- Begrænsede immunogenicitetsdata opnået tre uger efter en enkelt dosis på 0,25 ml eller 0,5 ml Pandemrix (H1N1) til raske børn i alderen 10-17 år.
- Begrænsede sikkerhedsdata efter administration af 0,25 ml eller to doser a 0,5 ml Pandemrix (H1N1) til raske børn i alderen 10-17 år.
- Meget begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt halv voksendosis (dvs. 0,25 ml) af Pandemrix (H1N1) til raske børn i alderen 3-9 år.

- Meget begrænsede sikkerheds- og immunogenicitetsdata opnået tre uger efter administration af en enkelt halv voksendosis (dvs. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) til raske børn i alderen 6-35 måneder.

Voksne i alderen 18-60 år

I to kliniske forsøg (D-Pan H1N1-007 og D-Pan H1N1-008) med AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme til raske personer i alderen 18-60 år blev immunogeniciteten undersøgt og følgende anti-HA-antistofrespons blev 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]
Sero-protektions-rate 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]
Sero-konverterings-rate 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]
Sero-konverterings-faktor 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 også immunogeniciteten af AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme 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 AS03-adjuveret vaccine indeholdende 3,75 µg HA fra A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme 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 fik en halv voksendosis (0,25 ml) AS03-adjuveret vaccine indeholdende 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 firdobbelt 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 (dvs. 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; 80,2]	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.

Information fra prækliniske forsøg:

Vaccinens evne til at yde beskyttelse mod homologe og heterologe virusstammer er vurderet præklinisk ud fra et belastningsforsøg med fritter.

I hvert forsøg blev fire grupper med hver 6 fritter vaccineret intramuskulært med en AS03-adjuvans-vaccine indeholdende HA fra H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Doser på 15, 5, 1,7 eller 0,6 mikrogram HA blev testet i det homologe ekspositionsforsøg og doser på 15, 7,5, 3,8 eller 1,75 mikrogram HA blev testet i det heterologe belastningsforsøg. Kontrolgrupperne omfattede fritter vaccineret med adjuvans alene med en ikke adjuveret vaccine (15 mikrogram HA) eller med en saltvandsopløsning indeholdende en phosphatbuffer. Fritterne blev vaccineret på dag 0 og 21 og eksponeret intra-trachealt på dag 49 med en letal dosis H5N1/A/Vietnam/1194/04 eller heterolog H5N1/A/Indonesia/5/05. Af de dyr, som havde fået adjuvans-vaccine var 87 % og 96 % beskyttet mod henholdsvis den letale homologe eller den heterologe eksposition. Virusudskillelsen i de øvre luftveje var også nedsat hos de vaccinerede dyr i forhold til kontrolgruppen, hvilket tyder på nedsat risiko for virustransmission. Både i kontrolgruppen som fik non-adjuveret vaccine og kontrolgruppen, som blev

vaccineret alene med adjuvans døde alle dyr eller måtte aflives, fordi de var døende 3-4 dage efter påbegyndt belastning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data fra mock-up-vaccinen indholdende H5N1-vaccinestamme 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:

Polysorbat 80

Octoxinol 10

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Dinatriumhydrogenphosphat (Na₂HPO₄)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)

Kaliumchlorid (KCl)

Magnesiumchlorid (MgCl₂)

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

2 år.

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

Pandemrix 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; hvert hætteglas skal omrystes og inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. I tilfælde af observation af et af de ovennævnte forhold (inklusive gummipartikler fra proppen), skal vaccinen kasseres.
2. Vaccinen blandes ved at trække det totale indhold af hætteglasset med adjuvans op vha. en injektionssprøjte og tilsætte dette til hætteglasset med antigen.
3. 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.
4. Efter rekonstitution af Pandemrix indeholder hætteglasset mindst 5 ml. Vaccinen bør administreres i overensstemmelse med den anbefalede dosis (se pkt. 4.2).
5. 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.
6. Hver enkel vaccinedosis a 0,5 ml (hel dosis) eller 0,25 ml (halv dosis) udtages vha. en injektionssprøjte og administreres intramuskulært.
7. Efter sammenblanding skal vaccinen anvendes inden for 24 timer. Den blandede vaccine kan enten opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) eller ved stuetemperatur (højest 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)

EU/1/08/452/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelsen: 20/05/2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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