

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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 gennemsigelig til råhvid, opaliserende suspension, som kan være svagt sedimenteret.

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 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:

En 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)

En 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

En 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 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 labyrnt

Ikke almindelig: vertigo

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: dyspnø

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: kvalme, diarré

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, brystmerter, 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 indeholdende 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-antistofresponset 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 firdobbelst 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]
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 firdobbelst 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 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 (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 antistof titer 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)-antistofresponsen 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 antistof titer 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 antistof titer 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-responsen mod A/Vietnam/1194/2004 efter administration af en formulering af Arepanrix, som indeholder 3,75 mikrogram HA fra A/Indonesien/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 adjuveringen.

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 Hjælpemidler

Suspension i hætteglas:

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)

Kaliumchlorid (KCl)
Vand til injektionsvæsker

Emulsion i hætteglas:
Natriumchlorid (NaCl)
Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)
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

12 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 (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/1/10/624/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for først MT 23/03/2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIGTELSE, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

IB Biomedical Corporation of Quebec
i samarbejde med
GlaxoSmithKline Bioogicals North America
2323 du parc Technologique Blvd.
Saint-Foy, Quebec,
Canada G1P 4R8

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
BE-1330 Rixensart
Belgien

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

**• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

Arepanrix kan kun markedsføres, hvis der findes en officiel WHO/EU-erklæring om en pandemisk influenza og kun på betingelse af at markedsføringstilladelsesindehaveren af Arepanrix tager passende hensyn til den officielt erklærede pandemiske vaccinstamme.

- BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- Ansøgeren/Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med medlemslandene aftale foranstaltninger, der muliggør identifikation og sporbarhed af den A/H1N1 pandemiske vaccine, som administreres til hver enkelt patient, for herved at minimere administrationsfejl og hjælpe patienter og sundhedspersonale med at indberette bivirkninger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal kontrollere, at der ikke er risiko for forveksling med andre pandemiske vacciner, der sælges i EU.
- Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med medlemslandene aftale en måde, hvorpå patienter og sundhedspersonale vedvarende har tilgang til opdateret information om Arepanix.
- Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med medlemslandene aftale en måde, hvorpå sundhedspersonalet får målrettet information, som indeholder følgende:
 - Instruktion i korrekt tilberedning af vaccinen forud for administration.
 - At visse bivirkninger i forbindelse med indberetning skal opprioriteres, dvs. fatale og livstruende bivirkninger, uventede alvorlige bivirkninger, bivirkninger af speciel interesse (AESI).

- At minimumskriterier for data overført til ”individual case safety reports” giver mulighed for at evaluere og identificere den administrerede vaccine inklusive produkt navn, fremstiller og batchnummer.
- Instruktion om indberetning af bivirkninger, såfremt der findes et særligt indberetningssystem.

• ANDRE BETINGELSER

Officiel batchfrigivelse: Den officielle batchfrigivelse vil blive foretaget af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil i henhold til artikel 114 i Rådets direktiv 2001/83/EØF, med ændringer.

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemiddelovervågningssystemet, som beskrevet i version 3.05 (dateret 4. september 2009) i Modul 1.8.1 i ansøgningsmaterialet til markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer, før produktet når markedet, og så længe det markedsførte produkt bliver anvendt.

Indsendelse af PSUR under en influenza-pandemi:

Under en pandemi er frekvensen for indsendelse af PSUR som nævnt i artikel 24 i EU's forordning nr. 726/2004 ikke tilstrækkelig i forbindelse med sikkerhedsmonitorering af en pandemisk vaccine, hvor patienterne forventes at blive udsat for høj eksponering i løbet af kort tid. Sådanne situationer kræver, at oplysninger om sikkerhed, som kan have stor betydning for afvejning af fordele og ulemper ved en pandemi, indberettes hurtigt. Omgående analyse af de kumulative sikkerhedsoplysninger er i lyset af omfanget af eksponering afgørende for myndighedernes beslutning og beskyttelse af den population, der skal vaccineres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal på månedlig basis indsende en simplificeret bivirkningsovervågningsrapport i overensstemmelse med tidsplan, format og indhold anført i ”[CHMP Recommendations for Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccines \(EMA/359381/2009\)](#)”, med efterfølgende ændringer.

Risikohåndteringsplan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre de studier og lægemiddelovervågningsaktiviteter, der er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (RMP), som aftalt i version 4 (dateret januar 2010) af Risikohåndteringsplanen (RMP) anført i modul 1.8.2. i ansøgningen om markedsføringstilladelsen, og i efterfølgende CHMP-krav til opdateringer af RMP.

C. SÆRLIGE FORPLIGTELSE, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for en fastsat tidsramme afslutte sine undersøgelser i henhold til nedennævnte oversigt. Resultaterne af disse undersøgelser vil danne grundlaget for den løbende revurdering af risk/benefit-forholdet.

Område	Beskrivelse	Dato for udførelse
Kvalitative aspekter	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til ikke at frigive batch fremstillet ved brug af den udvidede fremstillings-/fylde-proces, indtil relevante valideringsdata er indsendt og godkendt (RR#7Q5).	31. januar 2010
Kvalitative aspekter	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at sætte et maximum på 20 % reduktion i indhold af HA for det aktive stof og til at	26. februar 2010

	revurdere dette når data for H1N1 foreligger (fra Q1 RR#13)	
Kliniske aspekter	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at fremsende forkortede rapporter over følgende forsøg med børn: Forsøg Q-Pan H1N1-003 (6 måneder-8 år, dosisbestemmelse) - Forkortet rapport over post dosis 1 - wave 1 immunologiske data, definerede og spontane bivirkninger, SAE) - Forkortet rapport over post dosis 2 – wave 1 og 2 (immunologiske data, definerede og spontane bivirkninger, SAE)	5. marts 2010 4. juni 2010
Kliniske aspekter	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at fremsende forkortede rapporter over følgende forsøg med voksne: Forsøg Q-Pan H1N1-001 forkortet rapport over post dosis 1 og post dosis 2 (≥ 18 år, dosisbestemmelse, adjuveret vaccine vs. vaccine uden adjuvans)	30. april 2010
Kliniske aspekter	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at fremsende forkortede rapporter over følgende forsøg med voksne: Forsøg Q-Pan H1N1-019 (18-60 år, TIV effekt og co-administration) - Forkortet rapport over post dosis 3 (immunologiske samt definerede og spontane bivirkninger, SAE)	4. juni 2010
Kliniske aspekter	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at fremsende forkortede rapporter over følgende forsøg med børn: Forsøg Q-Pan H1N1-031 (9-17 år, sikkerhed/immunogenicitet) - Forkortet rapport over post dosis 1 og post dosis 2 (immunologiske samt definerede og spontane bivirkninger, SAE)	4. juni 2010
	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at fremsende forkortede rapporter over følgende forsøg med børn:	

	Forsøg Q-Pan H1N1-032 (2-5 mdr., sikkerhed/immunogenicitet) - Forkortet rapport over post dosis 1 og post dosis 2 (immunologiske samt definerede og spontane bivirkninger, SAE)	8. juli 2010 (afhængig af inklusionen af personer og tilgængelige data)
Pharmacovigilance	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre et prospektivt og et retrospektivt kohorte sikkerhedsforsøg med Arepanrix, med mindst 9.000 patienter i overensstemmelse med protokollen indsendt med risikohåndteringsplanen (RMP). Interim og endelige resultater vil blive indsendt en uge efter opnåelsen af disse.	Indsendelses tidspunkt beskrevet i RMP. Prospektiv kohorte: initieret 23. okt. 2009; første end-point tilgængelig i februar 2010 Retrospektiv kohorte: vil blive initieret i februar 2010; præliminære analyser i april.
Pharmacovigilance	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at fremsende resultater fra studie i graviditetsregister for Arepanrix.	Resultaterne inkl. alle præliminære analyser skal indsendes i den simplificerede PSUR.
Pharmacovigilance	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til løbende at fremsende et effektforsøg med Arepanrix og indsende resultaterne en uge efter opnåelsen af disse.	Resultaterne indsendt en uge efter opnåelsen af disse. Forsøg initieret i oktober 2009; Endelig rapport forventes i april 2010
Pharmacovigilance	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at understøtte et post-marketing forsøg i immunkompromitterede personer (voksne med hiv) som udføres af PCIRN (Public Health Agency of Canada – Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) og at indsende det endelige resultat.	At indsende en opdateret status og tilgængelige resultater inkl. alle præliminære analyser i den simplificerede PSUR.
Pharmacovigilance	Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til straks at undersøge fremkomne forhold, som påvirker risiko-balancen for vaccinen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende en statusopgørelse af alle værdifulde databaser, som kan bruges til straks at undersøge forhold, som påvirker risiko-balancen for vaccinen. Detaljer om databaserne (f.eks. datakilder, karakteristik af data, potentiel analyse) skal rapporteres.	Karakteristikken og valideringen af disse kilder skal aftales med EMEA inden for 1 måned efter Kommissionens godkendelse af markedsføringstilladelsen for, at kunne understøtte yderligere udvikling i evalueringen af risiko-balancen.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING INDEHOLDENDE 1 PAKKE MED 50 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE
SUSPENSION OG 2 PAKKER MED HVER 25 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE
EMULSION**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Arepanrix suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.
Pandemisk influenzavaccine (H1N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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*

AS03-adjuvans bestående af squalen, DL- α -tocopherol og polysorbat 80

* hæmagglutinin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Thiomersal
Natriumchlorid (NaCl)
Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)
Kaliumchlorid (KCl)
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.

50 hætteglas: suspension (antigen)

50 hætteglas: emulsion (adjuvans)

Ved sammenblanding af 1 hætteglas suspension (2,5 ml) og 1 hætteglas emulsion (2,5 ml) fås **10 vaccinedoser** a 0,5 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Omrystes før brug
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Suspension og emulsion skal sammenblandes før administration

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/624/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 50 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE SUSPENSION (ANTIGEN)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Suspension til Arepanrix injektionsvæske, emulsion
Pandemisk influenzavaccine (H1N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen* svarende til:

3,75 mikrogram hæmagglutinin/dosis

*Antigen: A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme (X-179A)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Thiomersal, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Antigen, suspension til injektionsvæske

50 hætteglas: suspension

2,5 ml pr. hætteglas

Efter sammenblanding med adjuvans, emulsion: **10 doser** a 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse

Omrystes før brug

Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Suspensionen skal sammenblandes med adjuvans, emulsion, før administration.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/624/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 25 HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE EMULSION (ADJUVANS)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emulsion til Arepanrix injektionsvæske, emulsion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Adjuvans, emulsion til injektionsvæske
25 hætteglas: emulsion
2,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Omrystes før brug
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Emulsionen skal sammenblandes med antigen, suspension, før administration.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/10/624/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SUSPENSION HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Antigen, suspension til Arepanrix
Pandemisk influenzavaccine
A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme (X-179A)
i.m.

2. ANVENDELSESMÅDE

Blandes med adjuvans, emulsion, før brug

3. UDLØBSDATO

EXP
Efter sammenblanding: anvendes inden for 24 timer og må ikke opbevares over 25 °C.
Dato og tidspunkt for sammenblanding:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,5 ml
Efter sammenblanding med adjuvans, emulsion: 10 doser a 0,5 ml

6. ANDET

Opbevaring (2 °C til 8 °C), må ikke fryses, beskyttes mod lys

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

EMULSION HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Adjuvans, emulsion til Arepanrix
i.m.

2. ANVENDELSESMÅDE

Blandes med antigen, suspension, før brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,5 ml

6. ANDET

Opbevaring (2 °C til 8 °C), må ikke fryses, beskyttes mod lys

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Arepanrix suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion Pandemisk influenzavaccine (H1N1) (split virion, inaktiveret, adjuveret)

Den mest opdaterede information kan findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>.

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du får denne vaccine.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Arepanrix
3. Sådan bliver du behandlet med Arepanrix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Arepanrix er en vaccine til forebyggelse af pandemisk influenza.

Pandemisk influenza er en type influenza, som forekommer med nogle årtiers mellemrum, og som spreder sig hurtigt i hele verden. Symptomerne (tegnene) på en pandemisk influenza er de samme som ved en almindelig influenza, men de kan være mere alvorlige.

Når en person vaccineres, danner immunsystemet (kroppens naturlige forsvarsmekanisme) sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af indholdsstofferne i vaccinen kan forårsage influenza.

Som det også er tilfældet for andre vacciner, giver Arepanrix ikke fuld beskyttelse til alle, der bliver vaccineret.

2. Det skal du vide, før du får Arepanrix

Du må ikke få Arepanrix:

- hvis du tidligere har haft en pludselig, livstruende overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion) over for et eller flere af indholdsstofferne i Arepanrix (disse er anført i slutningen af denne indlægsseddel), eller over for nogle af følgende stoffer, der kan findes spor af i vaccinen: ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd eller natriumdeoxycholat. Tegn på en overfølsomhedsreaktion kan være kløende hududslæt, stakåndethed og opsvulmet ansigt eller tunge. I tilfælde af en pandemi kan det være hensigtsmæssig at blive vaccineret alligevel, under forudsætning af at medicinsk behandling er umiddelbart tilgængelig i tilfælde af en overfølsomhedsreaktion.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om noget af ovenstående.

Vær ekstra forsigtig med at anvende Arepanrix:

- hvis du har haft en overfølsomhedsreaktion, som ikke var livstruende, over for et eller flere af indholdsstofferne i denne vaccine, thiomersal, ægge- og kyllingeprotein, ovalbumin, formaldehyd eller natriumdeoxycholat. (se afsnit 6 - Yderligere oplysninger).
- hvis du har en alvorlig infektion med høj feber (over 38 °C). Hvis dette gælder for dig, vil vaccinationen blive udsat, indtil du har det bedre. En mindre infektion, f.eks. forkølelse, er normalt ikke noget problem, men lægen eller sygeplejersken afgør, om du kan vaccineres med Arepanrix.
- hvis du har nedsat immunforsvar (f.eks. som følge af en behandling, som nedsætter immunforsvaret, som f.eks. behandling med kortikosteroid eller kemoterapi mod kræft).
- hvis du skal have taget en blodprøve for at fastslå en eventuel infektion forårsaget af bestemte vira. En sådan blodprøve kan vise et forkert resultat i de første få uger efter vaccination med Arepanrix. Fortæl det til den læge, som har udbedt sig disse blodprøver, at du for nyligt har fået Arepanrix.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, **SKAL DU FORTÆLLE DET TIL DIN LÆGE ELLER SYGEPLEJERSKE**. Det er ikke sikkert, at du bør vaccineres, eller måske skal vaccinationen udsættes.

Hvis dit barn bliver vaccineret, skal du være opmærksom på, at bivirkningerne kan være mere udtalte efter den anden vaccinedosis. Dette gælder især feber over 38 °C. Temperaturen bør derfor overvåges og feberen sænkes (f.eks. ved at give paracetamol eller anden medicin, som kan sænke feberen) efter hver vaccinedosis.

Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, hvis du har forstyrrelser i blodets evne til at størkne eller nemt får blå mærker.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, eller hvis du for nylig har fået en anden vaccine.

Arepanrix kan gives samtidig med en sæsoninfluenza-vaccine, som ikke indeholder adjuvans.

Hvis du tidligere har fået en sæsoninfluenza-vaccine, som ikke indeholdt adjuvans, må Arepanrix først gives mindst tre uger efter denne vaccination.

Der er ingen oplysninger om samtidig vaccination med Arepanrix og andre vacciner. Der er heller ingen oplysninger om samtidig vaccination med en anden AS03-adjuveret vaccine, som indeholder aktivt stof fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden fremstillingsproces og andre sæsoninflenzavacciner, som ikke indeholder adjuvans. Hvis samtidig vaccination med andre vacciner er nødvendigt, gives den anden vaccine i den anden arm. Du skal være opmærksom på, at bivirkningerne kan forværres.

Graviditet og amning

Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlægger at blive gravid. Du skal drøfte med din læge, om du bør få Arepanrix.

Du må gerne få vaccinen, selvom du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4 ("Bivirkninger"), kan påvirke din evne til at køre bil eller anvende maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Arepanrix

Denne vaccine indeholder thiomersal som konserveringsmiddel, og det er muligt, at du kan få en overfølsomhedsreaktion. Fortæl det til din læge, hvis du lider af allergi.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) og mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. dosis, dvs. det er stort set natrium- og kaliumfrit.

3. Sådan bliver du behandlet med Arepanrix

Din læge eller sygeplejerske vil give dig vaccinen i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

Vaccinen vil blive indsprøjtet i en muskel (normalt i overarmen).

Voksne, inklusive ældre og børn i alderen 10 år og derover

En dosis (0,5 ml) vaccine gives.

Kliniske data fra en anden AS03-adjuveret vaccine, som indeholder aktivt stof fra H1N1v, som er fremstillet ved en anden fremstillingsproces, viser, at en enkelt dosis kan være tilstrækkelig.

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

Børn i alderen fra 6 måneder til 9 år

En dosis (0,25 ml) vaccine vil blive givet.

Hvis yderligere en dosis på 0,25 ml gives, vil dette ske mindst tre uger efter den første dosis.

Børn under 6 måneder

På nuværende tidspunkt anbefales det ikke at vaccinere børn i denne aldersgruppe.

Når Arepanrix gives som første dosis, bør Arepanrix (og ikke en anden vaccine mod H1N1) også anvendes under hele vaccinationsprogrammet.

4. Bivirkninger

Arepanrix kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Overfølsomhedsreaktioner, som i sjældne tilfælde kan føre til shock, kan forekomme efter vaccination. Din læge er opmærksom på dette og har et nødberedskab klar i sådanne tilfælde.

Forekomsten af mulige bivirkninger er anført nedenfor og er defineret på følgende måde:

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 vaccinerede personer)

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 vaccinerede personer)

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 vaccinerede personer)

Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 vaccinerede personer)

Meget sjældne (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 vaccinerede personer)

Følgende bivirkninger er set i kliniske forsøg med Arepanrix (H5N1) til voksne inklusive ældre. De fleste bivirkninger i disse forsøg var milde og kortvarige. Bivirkningerne er generelt de samme som ved sæsoninfluenza.

Disse bivirkninger er også set med samme hyppighed i kliniske forsøg med en tilsvarende vaccine (H1N1) til voksne inklusive ældre og børn i alderen 10-17 år, bortset fra rødme ("ikke almindeligt" for voksne og "almindeligt" for ældre) og feber ("ikke almindeligt" hos voksne og ældre). Symptomer vedrørende mave-tarm-kanalen og kuldegysninger er set med en større hyppighed hos børn i alderen 10-17 år. Hos børn i alderen 3-9 år, som fik en halv voksendosis af en tilsvarende vaccine (H1N1), er set tilsvarende bivirkninger, som hos voksne bortset fra kuldegysninger, svedtendens og mave-tarm symptomer, som ses oftere hos børn i alderen 3-9 år. For børn i alderen 3-5 år er døsighed, irritabilitet og appetittab yderligere set "meget almindeligt".

Meget almindelige:

- Smerter på det sted, hvor indsprøjtningen blev givet
- Hovedpine
- Træthed
- Ømme muskler, ledsmerter

Almindelige:

- Rødme og hævelse hvor indsprøjtningen blev givet
- Feber
- Svedtendens
- Kuldegysninger
- Diaré, kvalme

Ikke almindelige:

- Reaktioner hvor indsprøjtningen blev givet (f.eks. blå mærker, hårdhed, kløe, varme)
- Hævede kirtler i armhulen
- Svimmelhed
- Generel utilpashed
- Usædvanlig afmatning
- Kvalme, mavesmerter, sure opstød / halsbrand.
- Søvnløshed
- Prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder
- Åndenød
- Brystsmerter
- Kløe, udslæt
- Smerter i ryggen eller nakken, stivhed i muskler, muskelkramper, smerter i ben, arme eller hænder

Feber og irritabilitet er set oftere hos børn i alderen 6-35 måneder, som fik halv voksendosis (0,25 ml) af en tilsvarende vaccine (H1N1) end hos børn i alderen 3-9 år, som fik halv voksendosis (0,25 ml) af en tilsvarende vaccine (H5N1).

Hos børn i alderen 6-35 måneder, som fik to vaccinedoser på 0,25 ml (halv voksendosis), var bivirkningerne efter den anden dosis mere udprægede, og særligt feber (over 38 °C) forekom meget ofte.

Disse bivirkninger forsvinder normalt i løbet af 1-2 dage uden behandling. KONTAKT DIN LÆGE, hvis bivirkningerne ikke forsvinder.

Følgende bivirkninger er set i forbindelse med en tilsvarende vaccine (H1N1) efter markedsføring. Disse bivirkninger kan opstå som følge af Arepanrix:

- Overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner), som kan føre til et alvorligt blodtryksfald, der kan føre til shock, hvis det ikke bliver behandlet. Alle læger er opmærksomme på denne bivirkning og har akutberedskab klar til brug i sådanne tilfælde.
- Reaktioner i huden f.eks. hævelser i ansigt og nældefeber (udslæt).
- Feberkrampe.

Bivirkningerne nedenfor er set i dagene eller ugerne efter vaccination med den vaccine, som gives rutinemæssigt til beskyttelse af sæsoninfluenza. Disse bivirkninger kan opstå som følge af Arepanrix.

Sjældne

- Kraftigt stikkende eller bankende smerter langs en eller flere nerver
- Lavt blodpladetal, som kan medføre blødninger eller blå mærker

Meget sjældne

- Vaskulitis (betændelse i blodkarrerne, som kan forårsage hududslæt, ledsmerter og nyreproblemer)
- Neurologiske lidelser (nervelidelser), f.eks. encephalopati (betændelse i det centrale nervesystem), neuritis (betændelse af nerver) og en form for lammelser kendt som Guillain-Barrés Syndrom

Hvis nogen af ovennævnte bivirkninger opstår, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejerske.

Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Før vaccinen tilberedes:

Brug ikke suspensionen og emulsionen efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke fryses.

Efter tilberedning af vaccinen:

Efter sammenblandingen, skal den færdige vaccine anvendes inden for 24 timer, og den må ikke opbevares over 25 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Yderligere oplysninger

Arepanrix indeholder

- **Aktivt stof:**

Split influenzavirus, inaktiveret, indeholdende antigen* svarende til:

A/California/7/2009 (H1N1)-v-lignende stamme (X-179A)	3,75 mikrogram** pr 0,5 ml
dosis	

* opformeret i æg

** udtrykt som mikrogram hæmagglutinin

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

- **Adjuvans:**

Vaccinen indeholder en 'adjuvans' (AS03) for at opnå en bedre virkning. Adjuvansen består af squalen (10,69 mg), DL- α -tocopherol (11,86 mg) og polysorbat 80 (4,86 mg).

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Thiomersal, natriumchlorid, dinatriumhydrogenphosphat, kaliumdihydrogenphosphat, kaliumchlorid, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Suspension og emulsion til injektionsvæske, emulsion.

Suspensionen er en gennemsigelig til råhvid, opaliserende væske, som kan have en anelse bundfald.

Emulsionen er en hvidlig, homogen væske.

Før injektion skal de to væsker sammenblandes. Den færdigblandede vaccine er en hvidlig emulsion.

En pakke Arepanrix består af:

- en pakke med 50 hætteglas a 2,5 ml suspension (antigen)
- to pakker med 25 hætteglas a 2,5 ml emulsion (adjuvans)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om denne medicin, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

România

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

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

Lietuva

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

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
recepacia.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: + 44 (0)800 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest godkendt 1.

Arepanrix er blevet godkendt med en ”betinget godkendelse”.

Det betyder, at der kommer yderligere information om Arepanrix.

Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer regelmæssigt al ny information vedrørende Pandemrix, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive opdateret.

Du kan finde yderligere information om Arepanrix på Det Europæiske Lægemiddelagents (EMA's) hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Arepanrix består af to hætteglas:

Suspension: multidosishætteglas med antigen

Emulsion: multidosishætteglas med 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 udseende. Emulsionen har et hvidligt udseende.

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. 3 ”Sådan bliver du behandlet med Arepanrix”).
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 ovennævnte 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.

Vaccinen bør ikke administreres intravaskulært.

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