

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pandemrix suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion  
Pandemiskt influensavaccin (H1N1)v (spjälkat virus, inaktiverat, med adjuvans)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter blandning erhålls en dos (0,5 ml) som innehåller:

Inaktiverat, spjälkat influensavirus, innehållande antigen\* motsvarande:

A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus (X-179A) 3,75 mikrogram\*\*

\* odlat i ägg

\*\* hemagglutinin

Detta vaccin uppfyller WHO:s rekommendationer och EU:s beslut för pandemin.

Adjuvans AS03 innehåller skvalen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ -tokoferol (11,86 milligram) och polysorbat 80 (4,86 milligram).

När suspensionen och emulsionen blandas erhålls ett flerdosvaccin i en injektionsflaska. Se avsnitt 6.5 angående antal doser per injektionsflaska.

Hjälpämnen: vaccinet innehåller 5 mikrogram tiomersal.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Suspension och emulsion till injektionsvätska, emulsion  
Suspensionen är en färglös, ljus, svagt opalskimrande vätska.  
Emulsionen är en vitaktig, homogen vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaproylax vid en officiellt deklarerad pandemisituation (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Vaccinet mot pandemisk influensa ska användas i enlighet med officiella riktlinjer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Doseringsrekommendationerna tar hänsyn till tillgängliga data från pågående kliniska studier på friska individer som fick en singeldos eller två doser av Pandemrix (H1N1) och från kliniska studier på friska individer som fick två doser av en variant av Pandemrix innehållande HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

I vissa åldersgrupper finns begränsade data från kliniska studier (vuxna i åldrarna 60-79 år och barn i åldrarna 10-17 år), mycket begränsade data från kliniska studier (vuxna 80 år och äldre, barn i åldrarna

6 månader till 9 år) eller inga data (barn yngre än 6 månader) med en eller båda varianterna av Pandemrix, som beskrivs i avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1.

#### Vuxna 18 år och äldre

En dos om 0,5 ml ges vid utsatt datum.

Immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av Pandemrix (H1N1) i kliniska studier tyder på att en singeldos kan vara tillräcklig.

Om en andra dos administreras bör det vara ett intervall om minst tre veckor mellan den första och andra dosen.

#### Barn och ungdomar i åldrarna 10-17 år

Dosering kan vara i enlighet med rekommendationerna för vuxna.

#### Barn i åldrarna 6 månader till 9 år

En dos om 0,25 ml ges vid utsatt datum. Preliminära immunogenicitetsdata från ett begränsat antal barn i åldrarna 6–35 månader visar att ytterligare immunsvår erhålls efter administrering av en andra dos om 0,25 ml tre veckor senare.

Om en andra dos ges bör informationen i avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1 beaktas.

#### Barn yngre än 6 månader

Vaccination rekommenderas för närvarande inte till denna åldersgrupp.

Det rekommenderas att individer som får sin första dos med Pandemrix bör fullfölja vaccinationsprogrammet med Pandemrix (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

Vaccinet ges som intramuskulär injektion företrädesvis i deltoideusmuskeln eller anterolateralt i låret (beroende på muskelmassa).

### **4.3 Kontraindikationer**

Tidigare händelse av en anafylaktisk (dvs livshotande) reaktion mot någon av de ingående komponenterna i vaccinet eller rests substanser (ägg och kycklingprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat och natriumdeoxikolat). Om vaccination anses nödvändig bör utrustning för återupplivning finnas omedelbart tillgänglig om behov uppstår.

Se avsnitt 4.4. Varningar och försiktighet.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet krävs vid administrering av vaccinet till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen, något hjälpämne, tiomersal och mot rests substanser (ägg och kycklingprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat och natriumdeoxikolat).

Liksom för alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas omedelbart tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Om pandemisituationen tillåter, ska immuniseringstillfället skjutas upp hos patienter med svårare febersjukdom eller akut infektion.

Pandemrix ska under inga omständigheter ges intravaskulärt.

Data avseende subkutan administrering av Pandemrix saknas. Sjukvårdspersonal ska därför väga nyttan mot de potentiella riskerna av administrering av vaccinet till personer med trombocytopeni eller annan blödningsrubbnings som kontraindicerar intramuskulär injektion, utom om den potentiella nyttan överväger risken för blödningar.

Det finns inga data gällande administrering av vaccin innehållande AS03-adjuvans före eller efter administrering av andra typer av influensavaccin avsedda för prepandemisk eller pandemisk användning.

Antikroppssvaret hos patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression kan vara otillräckligt.

Ett skyddande immunsvår uppnås eventuellt inte hos alla vaccinerade (se avsnitt 5.1).

Det finns inga säkerhets- och immunogenicitetsdata från kliniska studier med Pandemrix (H1N1) hos barn yngre än 6 månader. Det finns begränsade data från en klinisk studie med Pandemrix (H1N1) hos friska barn i åldrarna 10-17 år, mycket begränsade data från en klinisk studie med Pandemrix (H1N1) hos friska barn i åldrarna 6-35 månader och begränsande data från en studie med en variant av Pandemrix innehållande H5N1-antigen hos barn i åldrarna 3-9 år.

Mycket begränsade data från barn i åldrarna 6–35 månader (N=51), som fick två doser om 0,25 ml (halva vuxendosen) med 3 veckors intervall mellan doserna, tyder på en ökning av frekvensen av reaktioner vid injektionsstället och allmänna symtom (se avsnitt 4.8). I synnerhet kan frekvensen av feber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , armhålan) öka avsevärt efter den andra dosen. Monitorering av kroppstemperaturen och åtgärder för att sänka febern (t.ex. febernedsättande läkemedel, som tycks vara kliniskt nödvändigt) rekommenderas hos små barn (t.ex. upp till cirka 6 års ålder) efter varje vaccination.

Det finns begränsade data från kliniska studier med Pandemrix (H1N1) hos vuxna äldre än 60 år och mycket begränsade data med Pandemrix (H1N1) eller med en variant av vaccinet som innehåller H5N1-antigen hos vuxna äldre än 80 år.

Säkerhets-, immunogenicitets- och effektdata saknas som stöd för utbytbarhet mellan Pandemrix och andra H1N1 pandemiska vacciner.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Data avseende samtidig administrering av Pandemrix H1N1 och ett icke-adjuvanerat vaccin mot säsongsinfluensa (Fluarix, spjälkat virusvaccin) till friska vuxna över 60 år tyder inte på någon signifikant påverkan på immunsvaret mot Pandemrix H1N1. Immunsvaret mot Fluarix var tillfredsställande.

Samtidig administrering förknippades inte med högre frekvens av lokala eller systemiska reaktioner jämfört med administrering av enbart Pandemrix.

Data visar därför att Pandemrix kan administreras samtidigt med icke-adjuvanerat vaccin mot säsongsinfluensa (vid injektion i motsatta extremiteter).

Data avseende administrering av ett icke-adjuvanerat vaccin mot säsongsinfluensa (Fluarix, spjälkat virusvaccin) tre veckor före en dos av Pandemrix (H1N1) till friska vuxna över 60 år tyder inte på någon signifikant påverkan på immunsvaret mot Pandemrix H1N1. Data visar därför att Pandemrix kan ges tre veckor efter administrering av icke-adjuvanerat vaccin mot säsongsinfluensa.

Data saknas avseende samtidig administrering av Pandemrix med andra vacciner.

Om samtidig administrering med annat vaccin övervägs ska vaccination ges i olika extremiteter. Det bör uppmärksammas att biverkningarna då kan öka i intensitet.

Immunologiskt svar kan bli lägre om patienten står på immunsuppressiv behandling.

Efter influensavaccinering kan falskt positivt resultat erhållas vid serologiska ELISA-tester för att påvisa antikroppar mot humant immunbristvirus-1 (HIV-1), hepatit C och i synnerhet HTLV-1. I dessa fall ger Western Blot-teknik ett negativt resultat. De övergående, falskt positiva resultaten kan vara en följd av IgM-svaret på vaccinet.

## 4.6 Gravitet och amning

Det finns för närvarande inga data från användande av Pandemrix under graviditet. Data från vaccination av gravida kvinnor med olika inaktiverade icke-adjuvanterade säsongsvacciner tyder inte på missbildningar eller fetal- eller neonatal toxicitet.

Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Om det anses nödvändigt kan användning av Pandemrix övervägas under graviditet i enlighet med officiella rekommendationer.

Pandemrix kan användas till ammande kvinnor.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa av de biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

- Kliniska prövningar

De rapporterade biverkningarna anges enligt följande frekvensindelning:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Incidensen av biverkningarna listade nedan har utvärderats i kliniska studier hos cirka 5 000 individer från 18 års ålder, som fått beredningar innehållande stam A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### Blodet och lymfsystemet

Vanliga: lymfadenopati

### Psykiska störningar

Mindre vanliga: sömnlöshet

### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: parestesier, somnolens, yrsel

### Magtarmkanalen

Mindre vanliga: gastrointestinala symtom (t ex diarré, kräkningar, buksmärta, illamående)

### Hud och subkutan vävnad

Vanliga: ekkymos vid injektionsstället, ökad svettning

Mindre vanliga: klåda, utslag

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: artralgi, myalgi

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: induration, svullnad, smärta och rodnad vid injektionsstället, feber, trötthet

Vanliga: frossa, influensaliknande sjukdom, reaktioner vid injektionsstället (t ex värmekänsla, klåda)  
Mindre vanliga: sjukdomskänsla

Ytterligare reaktogenitetsdata finns tillgängliga från kliniska studier med friska individer i olika åldrar från 6 månader och uppåt som fått Pandemrix H1N1. Följande data finns tillgängliga:

### Vuxna

I en klinisk studie som utvärderade reaktogeniciteten efter en första dos om 0,5 ml Pandemrix (H1N1) hos friska vuxna i åldrarna 18-60 år (N=120) och över 60 år (N=120) var biverkningsfrekvensen i åldersgrupperna liknande, utom vad gäller rodnad (vanligare hos individer >60 år) och frossa och svettning (vanligare hos individer 18-60 år).

I en klinisk studie som utvärderade reaktogeniciteten hos friska vuxna i åldrarna 18-60 år som fick två doser à 0,5 ml (med 21 dagars mellanrum) av Pandemrix H1N1 förekom en högre frekvens av de flesta förväntade ~~undersökta~~ allmänna symtomen (t ex trötthet, huvudvärk, artralgi, frossa, svettning och feber) efter den andra dosen i jämförelse med efter den första dosen.

### Barn i åldrarna 10-17 år

I en klinisk studie som utvärderade reaktogeniciteten hos barn i åldrarna 10-17 år som fått två doser à 0,5 ml (med 21 dagars mellanrum) av Pandemrix H1N1 förekom ingen ökning av reaktogeniciteten efter den andra dosen jämfört med efter den första dosen. Gastrointestinala symtom och frossa rapporterades med högre frekvens jämfört med ovan nämnda frekvenser från studierna med vaccinberedningen innehållande H5N1.

### Barn i åldrarna 3-9 år

I en klinisk studie som utvärderade reaktogeniciteten hos barn 3-5 år och 6-9 år, som gavs en halv vuxendos (dvs 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) som singeldos, var frekvensen av nedanstående biverkningar enligt vad som visas i tabellen:

Biverkning	3-5 år	6-9 år
Smärta	60,0%	63,1%
Rodnad	26,7%	23,1%
Svullnad	21,7%	23,1%
Frossa	13,3%	10,8%
Svettning	10,0%	6,2%
Feber >38°C	10,0%	4,6%
Feber >39°C	1,7%	0,0%
Diarré	5,0%	NA
Dåsighet	23,3%	NA
Irritabilitet	20,0%	NA
Aptitlöshet	20,0%	NA
Artralgi	NA	15,4%
Myalgi	NA	16,9%
Trötthet	NA	27,7%
Gastrointestinala symtom	NA	13,8%
Huvudvärk	NA	21,5%

NA = Ej tillgängligt

För närvarande finns inga data tillgängliga gällande reaktogeniciteten efter en andra halv vuxendos (dvs 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) hos barn i åldrarna 3-9 år. I en annan klinisk studie som utvärderade reaktogeniciteten hos barn 3-9 år som fick två vuxendoser (dvs 0,5 ml) Pandemrix (H1N1) (med 21 dagars mellanrum) observerades dock en ökning av antalet reaktioner vid injektionsstället och allmänna symtom efter den andra dosen jämfört med efter den första dosen.

## Barn i åldrarna 6-35 månader

I en klinisk studie som utvärderade reaktogeniciteten hos barn i åldrarna 6–35 månader som fick två halva vuxendoser (dvs 0,25 ml) Pandemrix H1N1 (med 21 dagars mellanrum) sågs en ökning av antalet reaktioner vid injektionsstället och allmänna symtom efter den andra dosen jämfört med efter den första dosen, i synnerhet vad gäller förekomsten av feber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , armhålan). Frekvensen per dos av nedanstående biverkningar visas i tabellen:

Biverkning	Efter dos 1	Efter dos 2
Smärta	31,4%	41,2%
Rodnad	19,6%	29,4%
Svullnad	15,7%	23,5%
Feber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), armhålan	5,9%	43,1%
Feber ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ), armhålan	0,0%	3,9%
Dåsighet	7,8%	35,3%
Irritabilitet	21,6%	37,3%
Aptitlöshet	9,8%	39,2%

- Uppföljning efter godkännande för försäljning

### Pandemrix H1N1v

Utöver biverkningarna som har rapporterats i kliniska studier har följande rapporterats efter att Pandemrix H1N1v godkänts för försäljning:

#### Immunsystemet

Anafylaxi, allergiska reaktioner

#### Centrala och perifera nervsystemet

Feberkramper

#### Hud och subkutan vävnad

Angioödem, generella hudreaktioner, urtikaria

### Interpandemiska trivalenta vacciner

Under uppföljning efter godkännande för försäljning av interpandemiska trivalenta säsongsvacciner mot influensa har följande biverkningar också rapporterats:

#### Sällsynta:

Neuralgi, övergående trombocytopeni

#### Mycket sällsynta:

Vaskulit med övergående njurpåverkan

Neurologiska störningar såsom encefalomyelit, neurit och Guillain-Barrés syndrom

Detta läkemedel innehåller tiomersal (en organisk kvicksilverförening) som konserveringsmedel, och därför kan möjligen en överkänslighetsreaktion inträffa (se avsnitt 4.4).

## **4.9 Överdoser**

Inga fall av överdosering har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vaccin mot influensa, ATC-kod J07B B02.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer regelbundet att granska all ny information som kan bli tillgänglig och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

Prototypvacciner innehåller influensaantigener som skiljer sig från de influensavirus som för närvarande cirkulerar. Dessa antigener kan anses som ”nya” och simulera en situation där målgruppen för vaccinering är immunologiskt naiva. Data som erhålls med ett prototypvaccin ger stöd för en vaccinationsstrategi som sannolikt kommer att användas för pandemivaccinet. Data avseende klinisk immunogenicitet, säkerhet och reaktogenicitet som inhämtats från prototypvaccinerna är relevanta för vacciner mot pandemisk influensa.

Kliniska studier i vilka en variant av Pandemrix innehållande HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) administrerades på dag 0 och dag 21 tillhandahåller:

- Säkerhets- och immunogenicitetsdata hos friska vuxna, inklusive äldre
- Begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata hos friska barn i åldrarna 3-9 år som fått 0,5 ml eller 0,25 ml (dvs halva vuxendosen).
- Immunogenicitetsdata hos friska vuxna i åldrarna 18-60 år som fått två doser om 0,5 ml med ett intervall på 3 veckor eller 6 månader mellan doserna.
- Begränsade korsreaktiva immunogenicitetsdata mot A/Indonesia/05/2005 hos friska vuxna, inklusive äldre, och hos friska barn i åldrarna 3-9 år.
- Begränsade immunogenicitetsdata hos friska vuxna i åldrarna 18-60 år som fått en dos av AS03-adjungerat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesia/05/2005 administrerat efter en eller två doser av Pandemrix innehållande HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

För ytterligare data från H5N1-studierna, se produktinformationen för Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (spjälkat virus, inaktiverat, med adjuvans).

#### Immunsvaret mot Pandemrix (H1N1)

Kliniska studier med Pandemrix (H1N1) tillhandahåller för närvarande:

- Begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av en singeldos av Pandemrix (H1N1) till friska vuxna i åldrarna 18-79 år.
- Begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata efter administrering av två doser av Pandemrix (H1N1) till friska vuxna i åldrarna 18-60 år.
- Mycket begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av en singeldos av Pandemrix (H1N1) till friska vuxna över 80 år.
- Begränsade immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av en singeldos om 0,25 ml eller 0,5 ml av Pandemrix (H1N1) till friska barn i åldrarna 10-17 år.
- Begränsade säkerhetsdata efter administrering av 0,25 ml eller två doser à 0,5 ml Pandemrix (H1N1) till friska barn i åldrarna 10-17 år.
- Mycket begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata tre veckor efter engångsadministrering av en halv vuxendos (dvs 0,25 ml) av Pandemrix (H1N1) till friska barn i åldrarna 3-9 år.
- Mycket begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av en halv vuxendos (dvs 0,25 ml) av Pandemrix (H1N1) till friska barn i åldrarna 6-35 månader.

#### **Vuxna i åldrarna 18-60 år**

I två kliniska studier (D-Pan H1N1-007 och D-Pan H1N1-008) där immunogeniciteten av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus utvärderades hos friska individer i åldrarna 18-60 år var antihemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaret följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dagar efter första dosen		21 dagar efter andra dosen		21 dagar efter första dosen	
	Totalt antal rekryterade individer N=60 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=37 [95% CI]	Totalt antal rekryterade individer N=59 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=37 [95% CI]	Totalt antal rekryterade individer N=120 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=76 [95% CI]
Seroprotektionsfrekvens <sup>1</sup>	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]
Serokonversionsfrekvens <sup>2</sup>	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]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

<sup>1</sup> seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstiters (HI)  $\geq 1:40$

<sup>2</sup> serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på  $\geq 1:40$  efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning

<sup>3</sup> serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

### Äldre (>60 år)

I studie D-Pan H1N1-008 utvärderades också immunogeniciteten av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus hos friska individer (N=120) över 60 år (uppdelade i åldersintervall 61-70, 71-80 och >80 år). Antihemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaret 21 dagar efter en första dos var följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus					
	61–70 år		71–80 år		>80 år	
	Totalt antal rekryterade individer N=75 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=43 [95% CI]	Totalt antal rekryterade individer N=40 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=23 [95% CI]	Totalt antal rekryterade individer N=5 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=3 [95% CI]
Seroprotektionsfrekvens <sup>1</sup>	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]
Serokonversionsfrekvens <sup>2</sup>	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]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup> seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstiters (HI)  $\geq 1:40$

<sup>2</sup> serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på  $\geq 1:40$  efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning

<sup>3</sup> serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

## Barn i åldrarna 10-17 år

Två kliniska studier utvärderade immunogeniciteten hos friska barn i åldrarna 10-17 år som fick en halv (dvs 0,25 ml) respektive en full (dvs 0,5 ml) vuxendos AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus. Antihemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaret 21 dagar efter första dosen var följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus			
	Halv dos		Full dos	
	Totalt antal rekryterade individer N=58 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=38 [95% CI]	Totalt antal rekryterade individer N=97 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=61 [95% CI]
Seroprotektionsfrekvens <sup>1</sup>	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Serokonversionsfrekvens <sup>2</sup>	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

<sup>1</sup> seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI)  $\geq 1:40$

<sup>2</sup> serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på  $\geq 1:40$  efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning

<sup>3</sup> serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titeren (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

## Barn i åldrarna 3-9 år

I en klinisk studie i vilken barn i åldrarna 3-9 år gavs en halv vuxendos (dvs 0,25 ml) AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus var anti-HA-antikroppssvaret vid dag 21 efter den första dosen enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus			
	3-5 år		6-9 år	
	Totalt antal rekryterade individer N=30 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=27 [95% CI]	Totalt antal rekryterade individer N=30 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=29 [95% CI]
Seroprotektionsfrekvens <sup>1</sup>	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Serokonversionsfrekvens <sup>2</sup>	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

<sup>1</sup> seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI)  $\geq 1:40$

<sup>2</sup> serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på  $\geq 1:40$  efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning

<sup>3</sup> serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

### Barn i åldrarna 6-35 månader

I en klinisk studie hos friska barn i åldrarna 6-35 månader (uppdelade i åldersintervall från 6-11, 12-23 och 24-35 månader) var antihemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaret 21 dagar efter en första och en andra halv vuxendos (dvs 0,25 ml) följande:

Anti-HA antikroppar	Immunsvaret mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus						
	6–11 månader			12–23 månader <sup>4</sup>		24–35 månader <sup>4</sup>	
	Efter dos 1	Efter dos 2	Efter dos 1	Efter dos 1	Efter dos 2	Efter dos 1	Efter dos 2
	Totalt antal rekryterade individer [95% CI]		Seronegativa individer före vaccination [95% CI]	Totalt antal rekryterade individer [95% CI]		Totalt antal rekryterade individer [95% CI]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Seroprotektionsfrekvens <sup>1</sup>	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]
Serokonversionsfrekvens <sup>2</sup>	94,1% [71,3; 99,9]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup> seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI)  $\geq 1:40$

<sup>2</sup> serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före vaccinationen och har en skyddande titer på  $\geq 1:40$  efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning

<sup>3</sup> serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

<sup>4</sup> alla individer var seronegativa före vaccinationen.

Den kliniska relevansen för hemagglutinationsinhibitionstitern (HI)  $\geq 1:40$  hos barn är okänd.

Analys av en undergrupp om 36 individer i åldrarna 6–35 månader visade att 80,6% hade en 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppar i serum 21 dagar efter den första dosen (66,7% hos 12 individer i åldrarna 6–11 månader, 91,7% hos 12 individer i åldrarna 12–23 månader och 83,3% hos 12 individer i åldrarna 24–35 månader).

### Data från icke-kliniska studier

Förmågan att inducera skydd mot homologa och heterologa vaccinstammar utvärderades icke-kliniskt i ”challenge”-modeller på illrar.

I varje experiment vaccinerades fyra grupper om 6 illrar intramuskulärt med ett AS03-adjuvanterat vaccin innehållande HA från H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). I ”challenge”-försök testades doser om 15, 5, 1,7 eller 0,6 mikrogram HA på homologa stammar och doser om 15, 7,5, 3,8 eller 1,75 mikrogram på heterologa stammar. I kontrollgrupperna fanns illrar som vaccinerats med enbart

adjuvans, med icke-adjuvanterat vaccin (15 mikrogram HA) eller med fosfatbuffrad saltlösning. Illrarna vaccinerades dag 0 och dag 21 och fick dag 49 en letal dos av antingen homologt H5N1/A/Vietnam/1194/04 eller heterologt H5N1/A/Indonesia/5/05 intratrakealt. Av de djur som fick adjuvanterat vaccin erhöll 87% respektive 96% ett skydd mot den letala homologa respektive heterologa dosen. Virusutsöndringen i de övre luftvägarna minskade också hos de djur som vaccinerats, jämfört med kontrollgrupperna, vilket tyder på minskad risk för virusöverföring. Samtliga djur i kontrollgruppen utan adjuvans, liksom i kontrollgruppen med adjuvans avled eller erhöll dödshjälp eftersom de var döende 3-4 dagar efter det att de fick den letala dosen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ej relevant.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse icke-kliniska studier av prototypvaccinet med en H5N1-vaccinstam, avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid akut eller upprepad dos, lokal tolerans, kvinnlig fertilitet, embryonal-/fosterutveckling och toxicitet efter födsel (fram till slutet av amningsperioden) visade inte några särskilda risker för människa.

# **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Injektionsflaskan med suspension:*

Polysorbat 80

Oktoxinol 10

Tiomersal

Natriumklorid (NaCl)

Dinatriumvätefosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Kaliumdivätefosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Kaliumklorid (KCl)

Magnesiumklorid ( $\text{MgCl}_2$ )

Vatten för injektionsvätskor

*Injektionsflaskan med emulsion:*

Natriumklorid (NaCl)

Dinatriumvätefosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Kaliumdivätefosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )

Kaliumklorid

Vatten för injektionsvätskor

För adjuvans, se avsnitt 2.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Används inom 24 timmar efter beredning. Det färdigberedda vaccinet är kemiskt och fysikaliskt stabilt i 24 timmar vid 25°C.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

*En förpackning innehåller:*

- en förpackning om 50 injektionsflaskor (typ I-glas) à 2,5 ml suspension med butylgummipropp
- två förpackningar om 25 injektionsflaskor (typ I-glas) à 2,5 ml emulsion med butylgummipropp.

Efter blandning av 1 injektionsflaska med suspension (2,5 ml) med 1 injektionsflaska med emulsion (2,5 ml) erhålls en volym motsvarande 10 doser vaccin (5 ml).

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pandemrix består av två behållare:

Suspension: flerdosflaska innehållande antigen

Emulsion: flerdosflaska innehållande adjuvans

Före användning ska de två komponenterna blandas.

### Instruktioner för beredning och administrering av vaccinet

1. Före blandning ska de två komponenterna, emulsion (adjuvans) och suspension (antigen), uppnå rumstemperatur. Varje injektionsflaska ska skakas och inspekteras visuellt avseende eventuella främmande partiklar och/eller onormalt utseende. Om någotdera av ovanstående upptäcks (inklusive gummipartiklar från proppen), kassera vaccinet.
2. Blanda vaccinet genom att dra upp hela innehållet i flaskan med adjuvans med hjälp av en spruta. Tillsätt detta till injektionsflaskan med antigen.
3. Skaka flaskan väl efter blandningen av adjuvans och antigen. Det färdigberedda vaccinet ska vara en vitaktig emulsion. Om avvikelser observeras, kassera vaccinet.
4. Volymen i Pandemrix injektionsflaska är efter blandning minst 5 ml. Vaccinet bör ges i enlighet med doseringsrekommendationerna (se avsnitt 4.2).
5. Injektionsflaskan ska skakas och inspekteras visuellt avseende eventuella främmande partiklar och/eller onormalt utseende före varje vaccination. Om någotdera av ovanstående upptäcks (inklusive gummipartiklar från proppen), kassera vaccinet.
6. Varje vaccindos om 0,5 ml (full dos) eller 0,25 ml (halv dos) dras upp i en injektionsspruta och ges intramuskulärt.
7. Efter beredning ska vaccinet användas inom 24 timmar. Det färdigberedda vaccinet kan antingen förvaras i kylskåp (2°C-8°C) eller i rumstemperatur vid högst 25°C. Om det färdigberedda vaccinet förvaras i kylskåp bör det uppnå rumstempatur före varje uppdragning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/452/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 20/05/2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.