

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arepanrix 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- α -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 halvgenomskinlig till benvit, opalskimrande vätska, vilken kan innehålla en bottensats.

Emulsionen är en vitaktig, homogen vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaprefylax 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 av Arepanrix (H1N1)
- Kliniska studier på friska individer (inklusive äldre) som fick två doser av en variant av Arepanrix innehållande 3,75 μ g HA från A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Och även från:

- Pågående kliniska studier på friska individer som fick en singeldos eller två doser av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod
- Kliniska studier på friska individer som fick två doser av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H5N1, som tillverkats med en annan metod.

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 ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H5N1 eller från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, som beskrivs i avsnitten 4.4, 4.8 och 5.1.

Vuxna 18–60 år

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

Immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av Arepanrix (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.

Äldre (>60 år)

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

Immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, 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

Immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, i kliniska studier tyder på att doseringen 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 vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, på ett begränsat antal barn i åldrarna 6–35 månader visar att ytterligare immunsvaret 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 Arepanrix bör fullfölja vaccinationsprogrammet med Arepanrix (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 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 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.

Arepanrix ska under inga omständigheter ges intravaskulärt.

Data avseende subkutan administrering av Arepanrix 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 Arepanrix eller med ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, hos barn yngre än 6 månader. Det finns begränsade data från en klinisk studie med ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, hos friska barn i åldrarna 10–17 år, mycket begränsade data med vaccinet innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, hos friska barn i åldrarna 6–35 månader och begränsade data från en studie med en variant av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H5N1, som tillverkats med en annan metod, hos barn i åldrarna 3–9 år.

Mycket begränsade data med ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, 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 ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, hos vuxna äldre än 60 år och mycket begränsade data hos vuxna äldre än 80 år.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data avseende samtidig administrering av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, och ett icke-adjuvanterat vaccin mot säsongsinfluensa (Fluarix, spjälkat virusvaccin) till friska vuxna över 60 år tyder inte på någon signifikant påverkan på immunsvaret mot vaccinet innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v. Immunsvaret mot Fluarix var tillfredsställande. Samtidig administrering förknippades inte med högre frekvens av lokala eller systemiska reaktioner jämfört med administrering av enbart vaccinet innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v.

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

Data avseende administrering av ett icke-adjuvanterat vaccin mot säsongsinfluensa (Fluarix, spjälkat virusvaccin) tre veckor före en dos av ett vaccin innehållande AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, till friska vuxna över 60 år tyder inte på någon signifikant påverkan på immunsvaret mot vaccinet innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v. Data visar därför att Arepanrix kan ges tre veckor efter administrering av icke-adjuvanterat vaccin mot säsongsinfluensa.

Data saknas avseende samtidig administrering av Arepanrix 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 Graviditet och amning

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

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

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

Arepanrix 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 4500 individer från 18 års ålder, som fått en variant av Arepanrix innehållande 3,75 mikrogram HA från A/Indonesia/5/2005 (H5N1).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: lymfadenopati

Psyksiska störningar

Mindre vanliga: sömnlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: yrsel, parestesier

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: vertigo

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, diarré

Mindre vanliga: buksmärta, kräkningar, dyspepsi, magbesvär

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: svettning

Mindre vanliga: klåda, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: ledvärk, muskelvärk

Mindre vanliga: ryggvärk, muskuloskeletal stelhet, nackvärk, muskelryckningar, värk i armar och ben

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: smärta vid injektionsstället, trötthet

Vanliga: rodnad vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, feber, frossa

Mindre vanliga: reaktioner vid injektionsstället (t.ex. blåmärke, induration, klåda, värmekänsla), asteni, bröstsmärta, sjukdomskänsla

Ytterligare reaktogenitetsdata finns tillgängliga från kliniska studier med friska individer i olika åldrar från 6 månader och uppåt som fått ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod. Följande data finns tillgängliga:

Vuxna

I en klinisk studie som utvärderade reaktogeniciteten efter en första dos om 0,5 ml av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, 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 åldern 18-60 år som fick två doser à 0,5 ml (med 21 dagars mellanrum) av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, förekom en högre frekvens av de flesta förväntade

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 ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, 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 frekvenser från studierna med vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H5N1, som tillverkats med en annan metod.

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) som singeldos av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1, som tillverkats med en annan metod, 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) av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1, som tillverkats med en annan metod, 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) av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1, som tillverkats med en annan metod, (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) (med 21 dagars mellanrum) av ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, 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%

Reaktogeniciteten utvärderades även hos friska vuxna i åldrarna 18-60 år som gavs en första dos om 0,5 ml av antingen Arepanrix (H1N1) (N=167) eller ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod (N=167). Biverkningsfrekvenserna var liknande mellan de två grupperna.

- Uppföljning efter godkännande för försäljning

Ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod

Utöver biverkningarna som har rapporterats i kliniska studier har följande rapporterats efter att vaccinet innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, 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 ”villkorat godkännande”. Detta innebär att ytterligare erfarenhet om detta läkemedel förväntas. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer regelbundet att granska all ny information om detta läkemedel som kan bli tillgänglig och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

En klinisk studie med Arepanrix (H1N1) ger begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av en singeldos om 0,5 ml till friska vuxna i åldrarna 18–60 år.

Kliniska studier med ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod, tillhandahåller för närvarande:

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

Kliniska studier i vilka en variant av Arepanrix innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesia/05/2005 (H5N1) gavs till friska vuxna, inklusive äldre, tillhandahåller ytterligare säkerhets- och immunogenicitetsdata.

Immunsvaret mot Arepanrix (H1N1) hos vuxna i åldrarna 18–60 år:

I en klinisk studie där immunogeniciteten utvärderades hos friska individer i åldrarna 18–60 år som fick antingen Arepanrix (H1N1) (N=167) eller ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod (N=167), var anti-HA-antikroppssvaret 21 dagar efter den första dosen följande:

anti-HA antikroppar	Immunsvaret mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus	
	Arepanrix (H1N1) N=164	Vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod N=164
Seroprotektionsfrekvens ¹	100%	97,6%
Serokonversionsfrekvens ²	97,6%	93,9%
Serokonversionsfaktor ³	41,5	32,0

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

² 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

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

Immunsvaret mot ett vaccin innehållande adjuvans AS03 och HA från H1N1v, som tillverkats med en annan metod:

Vuxna i åldrarna 18–60 år

I två kliniska studier (D-Pan H1N1-007 och D-Pan H1N1-008) där immunogeniciteten utvärderades hos friska individer i åldrarna 18–60 år var 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 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]
Serokonversionsfrekvens 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]
Serokonversionsfaktor ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

² 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

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

Äldre (>60 år)

I studie D-Pan H1N1-008 utvärderades immunogeniciteten hos friska individer (N=120) över 60 år (uppdelade i åldersintervall 61–70, 71–80 och >80 år). 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 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]
Serokonversionsfrekvens 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]
Serokonversionsfaktor 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 seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

² 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

³ 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	Immunsvär 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 ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Serokonversionsfrekvens ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Serokonversionsfaktor 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 seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

² 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

³ serokonversionsfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (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	Immunsvär 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 ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Serokonversionsfrekvens ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Serokonversionsfaktor 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 seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

² 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

³ 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 ⁴		24–35 månader ⁴	
	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 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]
Serokonversionsfrekvens ²	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 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 seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

² 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

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

⁴ 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).

Immunsvaret mot en variant av Arepanrix innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesien/05/2005 (H5N1):

I tre kliniska studier har immunogeniciteten av en variant av Arepanrix innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesien/5/2005 (H5N1) utvärderats hos individer över 18 år enligt ett 0, 21 dagars schema.

I en studie för att påvisa reproducerbarhet var anti-hemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaren 21 dagar och 6 månader efter den andra dosen enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvär mot 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
Seroprotektionsfrekvens ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Serokonversionsfrekvens ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Serokonversionsfaktor ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

² 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

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

En 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppar i serum mot A/Indonesia/5/2005 sågs hos 94,4% av individerna i åldrarna 18–60 år och hos 80,4% av individerna över 60 år 21 dagar efter den andra dosen.

I en jämförande studie var anti-hemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaren hos individer i åldrarna 18–64 år enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvär mot A/Indonesia/5/2005		
	Dag 21 N=145	Dag 42 N=145	Dag 180 N=141
Seroprotektionsfrekvens ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversionsfrekvens ²	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,5	92,9	5,6

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitern (HI) $\geq 1:40$

² 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

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

En 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppstitrar i serum mot A/Indonesia/5/2005 sågs hos 76,6% av individerna vid dag 21, hos 97,9% vid dag 42 och hos 91,5% vid dag 180.

Korsreaktivt immunsvär framkallat av en variant av Arepanrix innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesia/5/2005 (H5N1):

I en studie för att påvisa reproducerbarhet sågs en 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppar i serum mot A/Vietnam/1194/2004 hos 65,5% av individerna i åldrarna 18–60 år och hos 24,1% av individerna över 60 år vid dag 42.

I en annan klinisk studie var anti-HA-svaren mot A/Vietnam/1194/2004 efter administrering av en variant av Arepanrix innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesia/5/2005 (H5N1) enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvär mot A/Vietnam/1194/2004		
	Dag 21 N=145	Dag 42 N=145	Dag 180 N=141
Seroprotektionsfrekvens ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Serokonversionsfrekvens ²	13,1%	62,1%	9,2%
Serokonversionsfaktor ³	1,9	7,6	1,7

¹ seroprotektionsfrekvens: andel individer med hemagglutinationsinhibitionstitrer (HI) $\geq 1:40$

² 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

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

En 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppar i serum mot A/Vietnam/1194/2004 sågs hos 44,7% av individerna vid dag 21, hos 53,2% vid dag 42 och hos 38,3% vid dag 180.

Data från icke-kliniska studier

Förmågan att inducera skydd mot homologa och heterologa vaccinstammar utvärderades icke-kliniskt med A/Indonesien/05/05 (H5N1) i ”challenge”-modeller på illrar.

– ”Challenge” med en homolog, pandemisk H5N1-stam (A/Indonesien/5/05)

I detta försök för att kontrollera skyddseffekten vaccinerades illrarna (sex illrar/grupp) intramuskulärt med en vaccinkandidat innehållande tre olika doser av H5N1-antigen (7,5, 3,8 och 1,9 µg HA-antigen) adjuvanterat med standarddosen eller en halv dos av AS03. I kontrollgrupperna fanns illrar som vaccinerats med enbart adjuvans och med icke-adjuvanterat vaccin (7,5 mikrogram HA). Illrar som vaccinerats med icke-adjuvanterat H5N1 influensavaccin skyddades inte mot dödsfall och visade likartade virusangrepp i lungorna och grad av virusutsöndring i de övre luftvägarna som illrar som vaccinerats med enbart adjuvans. Omvänt kunde kombinationen av ett antal doser av H5N1-antigen med AS03-adjuvans ge skydd mot dödsfall och minska virusangrepp i lungorna och virusutsöndringen efter intratrakeal ”challenge” med ett homologt H5N1-virus av vild typ. I serologiska tester har visats ett direkt samband mellan vaccin-inducerad HI och neutraliserande antikroppstitrar hos de skyddade djuren, jämfört med kontrollgrupper med antigen och adjuvans.

– ”Challenge” med en heterolog, pandemisk H5N1-stam (A/Hong Kong/156/97)

I detta försök för att kontrollera skyddseffekten vaccinerades illrarna (sex illrar/grupp) intramuskulärt med en vaccinkandidat innehållande fyra olika doser av H5N1-antigen (3,75, 1,5, 0,6 och 0,24 µg HA-antigen) adjuvanterat med en halv dos av AS03. Dessutom vaccinerades en grupp om sex illrar med ett kandidaterande vaccin innehållande 3,75 µg H5N1 + full dos av AS03, och illrar i en kontrollgrupp vaccinerades med icke-adjuvanterat vaccin (3,75 mikrogram HA). Resultaten från denna heterologa ”challenge”-studie tyder på 80,7–100% skydd för alla vaccinkandidater med adjuvans, jämfört med 43% skydd för icke-adjuvanterat vaccin, vilket visar nytta med AS03-adjuvantering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse icke-kliniska studier av en variant av Arepanrix innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesien/05/2005 (H5N1), 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:

Tiomersal

Natriumklorid (NaCl)
Dinatriumvätefosfat (Na_2HPO_4)
Kaliumdivätefosfat (KH_2PO_4)
Kaliumklorid (KCl)
Vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaskan med emulsion:

Natriumklorid (NaCl)
Dinatriumvätefosfat (Na_2HPO_4)
Kaliumdivätefosfat (KH_2PO_4)
Kaliumklorid (KCl)
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

18 månader.

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

Arepanrix 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. En vitaktig bottensats kan ses i injektionsflaskan med suspension, vilket är en av dess fysikaliska egenskaper och är helt normalt. Emulsionen är vitaktig.
2. Varje injektionsflaska ska skakas och inspekteras visuellt avseende eventuella främmande partiklar (annat än den vita bottensatsen ovan) och/eller onormalt utseende. Om någotdera av detta upptäcks (inklusive gummipartiklar från proppen), kassera vaccinet.

3. Blanda vaccinet genom att dra upp hela innehållet i flaskan med adjuvans med hjälp av en spruta. Tillsätt detta till injektionsflaskan med antigen.
4. Skaka flaskan väl efter blandningen av adjuvans och antigen. Det färdigberedda vaccinet ska vara en vitaktig emulsion. Om avvikelser observeras, kassera vaccinet.
5. Volymen i Arepanrix injektionsflaska är efter blandning minst 5 ml. Vaccinet bör ges i enlighet med doseringsrekommendationerna (se avsnitt 4.2).
6. 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.
7. Varje vaccindos om 0,5 ml (full dos) eller 0,25 ml (halv dos) dras upp i en injektionsspruta och ges intramuskulärt.
8. 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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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