

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- 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 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

Detta pandemiska influensavaccin har godkänts baserat på data från en beredning med H5N1-antigen, som kompletterats med data från ett vaccin som innehåller H1N1-antigen. Det kliniska avsnittet kommer att uppdateras i enlighet med ytterligare data som kommer fram.

Det finns för närvarande mycket begränsad klinisk erfarenhet av Pandemrix (H1N1) (se avsnitt 5.1) hos friska vuxna i åldern 18-60 år och ingen klinisk erfarenhet från användning hos äldre, barn eller ungdomar. Vid beslut om att använda Pandemrix (H1N1) i var och en av nedanstående åldersgrupper bör hänsyn tas till omfattningen av de tillgängliga kliniska data som finns för en beredning av vaccinet med H5N1-antigen och sjukdomsbilden för den aktuella influensapandemin.

Doseringsrekommendationerna baseras på:

- tillgängliga säkerhets- och immunogenicitetsdata om administrering av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vid dag 0 och 21 till vuxna och äldre, samt administrering av vuxendosen och halva vuxendosen vid dag 0 och 21 till barn i åldrarna 3-9 år.
- mycket begränsade immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering med en singeldos av Pandemrix (H1N1) till friska vuxna i åldern 18-60 år.

Se avsnitt 4.8 och 5.1.

Dosering

Vuxna i åldrarna 18-60 år

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

En andra dos vaccin bör företrädesvis ges. Det bör vara ett intervall om minst tre veckor mellan den första och andra dosen.

Preliminära immunogenicitetsdata tre veckor efter administrering av Pandemrix (H1N1) till ett begränsat antal friska vuxna i åldern 18-60 år tyder emellertid på att en singeldos kan vara tillräcklig för denna åldersgrupp. Se avsnitt 5.1.

Äldre (>60 år)

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

En andra dos vaccin bör ges efter ett intervall om minst tre veckor. Se avsnitt 5.1.

Barn och ungdomar i åldrarna 10-17 år

Om vaccination anses nödvändig kan dosering i enlighet med rekommendationerna för vuxna övervägas. Vid val av dos för denna åldersgrupp bör emellertid hänsyn tas till tillgängliga säkerhets- och immunogenicitetsdata från vuxna och barn i åldrarna 3-9 år. Se avsnitt 4.8 och 5.1.

Barn i åldrarna 3-9 år

Om vaccination anses nödvändig tyder tillgängliga data på att administrering av 0,25 ml av vaccinet (dvs halva vuxendosen) vid ett bestämt datum och en andra dos minst tre veckor senare kan vara tillräckligt.

Det finns mycket begränsade säkerhets- och immunogenicitetsdata från administrering av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) och administrering av en halv dos av samma vaccin (dvs 1,875 µg HA och halva mängden av AS03-adjuvans i 0,25 ml) vid dag 0 och 21 till denna åldersgrupp. Se avsnitt 4.8 och 5.1.

Barn i åldrarna 6 månader-3 år

Om vaccination anses nödvändig kan dosering i enlighet med rekommendationer till barn i åldrarna 3-9 år övervägas. Se avsnitt 4.8 och 5.1.

Barn yngre än 6 månader

Vaccination rekommenderas för närvarande inte till denna åldersgrupp.

För ytterligare information, se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1.

Det rekommenderas att individer som får sin första dos med Pandemrix fullföljer 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.

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

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

Erfarenheten är mycket begränsad hos barn mellan 3 och 9 år och erfarenhet saknas hos barn yngre än 3 år eller hos barn och ungdomar 10-17 år. Se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1.

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 saknas avseende samtidig administrering av Pandemrix med andra vacciner.

Om samtidig administrering med annat vaccin ändå 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 Pandemrix under graviditet. Data från vaccination av gravida kvinnor med olika inaktiverade icke-adjungerade 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

Biverkningar från kliniska prövningar med prototypvaccinet presenteras nedan (se avsnitt 5.1 för ytterligare information angående prototypvacciner).

Vuxna

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) med minst 3,75 mikrogram HA/AS03.

De rapporterade biverkningarna anges enligt följande frekvensindelning:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Vanlig: lymfadenopati

Psykiska störningar

Mindre vanlig: sömnlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanlig: huvudvärk

Mindre vanlig: parestesier, somnolens, yrsel

Magtarmkanalen

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

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: ekkymos vid injektionsstället, ökad svettning

Mindre vanlig: klåda, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanlig: artralgi, myalgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Vanlig: frossa, influensaliknande sjukdom, reaktioner vid injektionsstället (t ex värmekänsla, klåda)

Mindre vanlig: sjukdomskänsla

Barn i åldrarna 3-9 år

En klinisk studie har utvärderat reaktogeniciteten hos barn 3-5 år och 6-9 år, som fått antingen en full eller en halv dos AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Frekvensen per dos av biverkningar som observerats hos de åldersgrupper som fått en full dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) var högre än den som observerats hos barn som fått halv dos, utom vad gäller rodnad i åldersgruppen 6-9 år.

Frekvensen per dos av nedanstående biverkningar var enligt följande:

Biverkning	3-5 år		6-9 år	
	Halv dos	Full dos	Halv dos	Full dos
Induration	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Smärta	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Rodnad	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Svullnad	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Feber (>38°C)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
Feber (>39°C)				
- frekvens per dos	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frekvens per patient	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Dåsighet	7,9%	13,4%	NA	NA
Irritabilitet	7,9%	18,6%	NA	NA
Förlorad aptit	6,9%	16,5%	NA	NA
Frossa	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NA = Ej tillgängligt

• Uppföljning efter godkännande för försäljning

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

Mindre vanlig:

Generella hudreaktioner inklusive urtikaria

Sällsynt:

Neuralgi, kramper, övergående trombocytopeni

Allergiska reaktioner, i sällsynta fall med chock som följd, har rapporterats

Mycket sällsynt:

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.

Detta avsnitt beskriver den kliniska erfarenheten av prototypvacciner efter administrering av två doser och av Pandemrix (H1N1) efter administrering av en singeldos till friska vuxna i åldern 18-60 år.

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.

I kliniska studier har immunogeniciteten av olika beredningar av AS03-adjuvanterat och icke-adjuvanterat vaccin (A/H5N1) utvärderats hos individer 3-9 år och 18-60 år samt hos individer över 60 år enligt ett 0, 21 dagarsschema. Hos majoriteten av dessa individer sågs inga antihemagglutinin (anti-HA)-antikroppar mot de H5N1-stammar som testades före vaccinationen.

Immunsvaret av Pandemrix (H1N1) hos vuxna i åldern 18-60 år

I en klinisk studie 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 åldern 18-60 år var antihemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaret följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande virus	
	21 dagar efter första dosen	
	Totalt antal rekryterade individer N=61 [95% CI]	Seronegativa individer före vaccination N=40 [95% CI]
Seroprotektionsfrekvens ¹	100% [94,1; 100]	100% [91,2; 100]
Serokonversionsfrekvens ²	96,7% [88,7; 99,6]	100% [91,2; 100]
Serokonversionsfaktor ³	43,3 [31,8; 59,0]	56,7 [39,9; 80,5]

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 titeren (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

Immunsvaret mot A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Vuxna i åldrarna 18-60 år

I kliniska studier där immunogeniciteten av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 utvärderades var antihemagglutinin (anti-HA)-antikroppssvaret följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/Vietnam/1194/2004				
	0, 21 dagarsschema		0, 6 månadersschema		
	21 dagar efter första dosen N=925	21 dagar efter andra dosen N=924	21 dagar efter första dosen N=55	7 dagar efter andra dosen N=47	21 dagar efter andra dosen N=48
Seroprotektionsfrekvens ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversionsfrekvens ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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.

Efter två doser givna med 21 dagars eller 6 månaders mellanrum hade 96,0% av individerna en 4-faldig ökning av neutraliserande antikropstiter i serum och 98-100% hade en titer på minst 1:80.

Uppföljning av 50 individer som erhållit två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 dag 0 och 21 visade att 84% hade ett serologiskt skydd (HI-titrar 1:40) vid dag 42 jämfört med 54% vid dag 180. En 4-faldig ökning av neutraliserande antikropstiter i serum från dag 0 sågs hos 85,7% vid dag 42 och hos 72% vid dag 180.

Äldre (>60 år)

I en annan klinisk studie erhöles 152 individer i åldern >60 år (stratifierade i intervall från 61 till 70, 71 till 80 och >80 år) antingen en singeldos eller en dubbel dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vid dag 0 och 21. Vid dag 42 var anti-HA-antikroppssvaret enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/Vietnam/1194/2004 (Dag 42)					
	61 till 70 år		71 till 80 år		>80 år	
	Singel-dos N=91	Dubbel-dos N=92	Singel-dos N=48	Dubbel-dos N=43	Singel-dos N=13	Dubbel-dos N=10
Seroprotektionsfrekvens ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Serokonversionsfrekvens ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Serokonversionsfaktor ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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.

Fastän ett adekvat immunsvaret erhöles vid dag 42 efter två administreringar av singeldos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) observerades ett högre svar efter två administreringar av dubbel dos av vaccinet.

Mycket begränsade data från seronegativa individer >80 års ålder (N=5) visade att inga individer erhöll serologiskt skydd efter två administreringar av singeldos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Dock var seroprotektionsfrekvensen efter två administreringar av dubbel dos av vaccinet 75% vid dag 42.

Dag 180 var seroprotektionsfrekvensen hos individer >60 år 52,9% för dem som fått två singeldoser och 69,5% för dem som erhållit två dubbla doser vid dag 0 och 21.

Dessutom hade 44,8% respektive 56,1% av individerna i respektive doseringsgrupp en 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppstitrar från dag 0 till dag 42 och 96,6% respektive 100% av individerna hade en titer på minst 1:80 vid dag 42.

Barn i åldrarna 3-9 år

I en annan klinisk studie erhöll barn i åldern 3-5 år och 6-9 år 2 doser av antingen en full (0,5 ml) eller en halv dos (0,25 ml) AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vid dag 0 och 21. Anti-HA-antikroppssvaret var vid dag 42 och 6 månader efter den andra dosen enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/Vietnam/1194/2004							
	3-5 år				6-9 år			
	Dag 42		Dag 180		Dag 42		Dag 180	
	Halv dos N=49	Full dos N=44	Halv dos N=50	Full dos N=29	Halv dos N=43	Full dos N=43	Halv dos N=44	Full dos N=41
Seroprotektionsfrekvens ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Serokonversionsfrekvens ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Serokonversionsfaktor ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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.

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

Det neutraliserande antikroppssvaret var vid dag 42 följande:

Neutraliserande antikroppar i serum	Immunsvaret mot A/Vietnam/1194/2004			
	21 dagar efter andra dosen			
	3-5 år		6-9 år	
	Halv dos N=47	Full dos N=42	Halv dos N=42	Full dos N=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Serokonversionsfrekvens ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹ geometriska genomsnittliga titern

² 4-faldig ökning av neutraliserande antikroppstitrar i serum

³ andel individer (procent) med neutraliserande antikroppstitrar i serum på minst 1:80

Immunsvaret mot A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

I en klinisk studie i vilken två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesia/05/2005 (H5N1) administrerades dag 0 och 21 till 140 individer i åldern 18-60 år var anti-HA-antikroppssvaret enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvaret mot A/Indonesia/05/2005		
	Dag 21 N=140	Dag 42 N=140	Dag 180 N=138
Seroprotektionsfrekvens ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Serokonversionsfrekvens ²	45,7%	96,4%	48,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,7	95,3	5,2

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 titem (GMT) efter vaccinationen och GMT före vaccinationen.

En 4-faldig ökning av neutraliserande antikropptitrar i serum sågs hos 79,2% av individerna 21 dagar efter den första dosen, hos 95,8% 21 dagar efter den andra dosen och hos 87,5% 6 månader efter den andra dosen.

I ytterligare en studie erhöll 49 individer i åldern 18-60 år två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesia/05/2005 dag 0 och 21. Vid dag 42 var seroprotektionsfrekvensen av anti-HA-antikroppar 98%. Alla individer hade serologiskt skydd och serokonversionsfaktorn var 88,6. Dessutom hade alla individer neutraliserande antikropptitrar på minst 1:80.

Korsreaktivt immunsvaret framkallat av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Vuxna i åldrarna 18-60 år

Anti-HA-antikroppssvaret mot A/Indonesia/05/2005 efter administrering av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 var följande:

Anti-HA-antikroppar	A/Indonesia/5/2005			
	0, 21 dagarsschema		0, 6 månadersschema	
	21 dagar efter andra dosen N = 924	7 dagar efter andra dosen N = 47	21 dagar efter andra dosen N = 48	
Seroprotektionsfrekvens ¹	50,2%	74,5%	83,3%	
Serokonversionsfrekvens ²	50,2%	74,5%	83,3%	
Serokonversionsfaktor ³	4,9	12,9	18,5	

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 om $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före vaccinationen och har en 4-faldig titerökning

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

En 4-faldig ökning av neutraliserande antikropptitrar i serum mot A/Indonesia/05/2005 erhöles hos >90% av individerna efter två doser oavsett doseringsschema. Efter administrering av två doser med 6 månaders mellanrum hade alla individerna en titer på minst 1:80.

I en annan studie av 50 individer var anti-HA-antikropps-seroprotektionsfrekvensen 21 dagar efter den andra dosen AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 20% mot A/Indonesia/5/2005, 35% mot A/Anhui/01/2005 och 60% mot A/Turkey/Turkey/1/2005.

Äldre (>60 år)

Hos 152 individer i åldern >60 år var anti-HA-antikropps-seroprotektions- och serokonversionsfrekvensen 23% mot A/Indonesia/5/2005 vid dag 42 efter två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 och serokonversionsfaktorn var 2,7. Neutraliserande antikroppstitrar på minst 1:40 eller 1:80 uppnåddes hos 87% respektive 67% av de 87 personer som testades.

Barn i åldrarna 3-9 år

Hos barn i åldern 3-5 år och 6-9 år som fick 2 doser av antingen en full eller en halv dos AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) var anti-HA-antikropps svaret vid dag 42 (N=179) och 6 månader efter den andra dosen (N=164) enligt följande:

Anti-HA-antikroppar	Immunsvar mot A/Indonesia/5/2005							
	3-5 år				6-9 år			
	Dag 42		Dag 180		Dag 42		Dag 180	
	Halv dos N=49	Full dos N=44	Halv dos N=50	Full dos N=29	Halv dos N=43	Full dos N=43	Halv dos N=44	Full dos N=41
Seroprotektionsfrekvens ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Serokonversionsfrekvens ²	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Serokonversionsfaktor ³	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

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 om $\geq 1:40$ 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.

Dessutom sågs i gruppen med barn som fick en halv dos vaccin att andelen individer med en neutraliserande antikroppstitrer på minst 1:80 var fortsatt hög 12 månader efter den första dosen. För barn 3-5 år var andelen 97,8% vid dag 42, 89,6% efter 6 månader och 87,2% efter 12 månader och för barn 6-9 år var andelen 97,6% vid dag 42, 90,0% efter 6 månader och 82,9% efter 12 månader.

En dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesia/5/2005 administrerad efter en eller två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004

I en klinisk studie erhöll individer i åldern 18-60 år en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Indonesia/5/2005 eller A/Vietnam/1194/2004 6 månader efter att de fått en eller två primära doser (priming-doser) av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 µg HA från A/Vietnam/1194/2004 dag 0 eller dag 0 och 21. Anti-HA-antikropps svaret var följande:

Anti-HA-antikroppar	Mot A/Vietnam 21 dagar efter booster med A/Vietnam N=46		Mot A/Indonesia 21 dagar efter booster med A/Indonesia N=49	
	Efter en primär dos	Efter två primära doser	Efter en primär dos	Efter två primära doser
Seroprotektionsfrekvens ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Booster-	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%

serokonversionsfrekvens ²				
Boosterfaktor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

² booster-serokonversionsfrekvens: andel individer som var antingen seronegativa före boostervaccinationen och har en skyddande titer om $\geq 1:40$ efter vaccinationen, eller som var seropositiva före boostervaccinationen och har en 4-faldig titerökning

³ boosterfaktor: förhållandet mellan den geometriska genomsnittliga titern (GMT) efter boostervaccinationen och GMT före boostervaccinationen.

Oavsett om en eller två doser av det primära vaccinet hade administrerats 6 månader innan var seroprotektionensfrekvensen mot A/Indonesien $>80\%$ efter en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 μg HA från A/Vietnam/1194/2004 och seroprotektionsfrekvensen mot A/Vietnam var $>90\%$ efter en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 μg HA från A/Indonesien/5/2005. Alla individer uppnådde en neutraliserande antikroppstiter på minst 1:80 mot båda stammarna oavsett HA-typ i vaccinet och tidigare antal doser.

I en annan klinisk studie erhöles 39 individer i åldern 18-60 år en dos av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 μg HA från A/Indonesien/5/2005 14 månader efter att de fått två doser av AS03-adjuvanterat vaccin innehållande 3,75 μg HA från A/Vietnam/1194/2004 på dag 0 och dag 21. Seroprotektionsfrekvensen mot A/Indonesien 21 dagar efter boostervaccinationen var 92% och 69,2% vid dag 180.

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/Indonesien/5/05 intratrakealt. Av de djur som fick adjuvanterat vaccin erhöles 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 erhöles 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 (Na_2HPO_4)
Kaliumdivätefosfat (KH_2PO_4)
Kaliumklorid (KCl)
Magnesiumklorid (MgCl_2)
Vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaskan med emulsion:

Natriumklorid (NaCl)
Dinatriumvätefosfat (Na_2HPO_4)
Kaliumdivätefosfat (KH_2PO_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 och suspension, skakas och inspekteras visuellt avseende eventuella främmande partiklar och/eller onormalt utseende. Om någotdera av ovanstående upptäcks, kassera vaccinet.
2. Blanda vaccinet genom att dra upp hela innehållet i flaskan med emulsionen (adjuvans) med hjälp av en spruta. Tillsätt detta till injektionsflaskan med suspension (antigen).
3. Skaka flaskan väl efter blandningen av emulsionen och suspensionen. Det färdigberedda vaccinet ska vara en vitaktig emulsion. Om avvikelser observeras, kassera vaccinet.
4. Volymen i Pandemrix injektionsflaska är efter blandning 5 ml. Vaccinet bör ges i enlighet med doseringsrekommendationerna (se avsnitt 4.2).
5. Skaka injektionsflaskan före varje vaccination.
6. Varje vaccindos om 0,5 ml (full dos) eller 0,25 ml (halv dos) dras upp i en injektionsspruta och ges intramuskulärt. Vaccinet bör uppnå rumstemperatur före användning.
7. Efter beredning ska vaccinet användas inom 24 timmar och förvaras vid högst 25°C.

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) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.