

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Pandemrix, suspensjon og emulsjon til injeksjonsvæske, emulsjon.  
Vaksine mot pandemisk influensa (H1N1)v (inaktivert, splittvirus, med adjuvans)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter blanding inneholder 1 dose (0,5 ml):

Influensa splittvirus, inaktivert, antigen\* tilsvarende:

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

\* dyrket i egg

\*\* hemagglutinin

Vaksinen er i samsvar med WHO's anbefaling og EUs bestemmelse for en pandemi.

Adjuvansen AS03 inneholder squalen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ - tokoferol (11,86 milligram) og polysorbat 80 (4,86 milligram)

Suspensjon og emulsjon blandes sammen til en flerdosevaksine i et hetteglass. Se pkt 6.5 for antall doser per hetteglass.

Hjelpestoffer: Vaksinen inneholder 5 mikrogram tiomersal.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Suspensjon og emulsjon til injeksjonsvæske, emulsjon.

Suspensjonen er en fargeløs, svakt opak væske.

Emulsjonen er en hvitaktig homogen væske.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Profylakse mot influensa ved en offisielt erklært pandemisituasjon (se pkt 4.2 og 5.1).

Vaksine mot pandemisk influensa skal brukes i overensstemmelse med offisielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalte doseringer er basert på tilgjengelig data fra pågående kliniske studier i friske individer som fikk én enkel dose med Pandemrix (H1N1) og fra kliniske studier i friske individer som fikk to doser av en formulering av Pandemrix som inneholdt HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

I noen aldersgrupper er det begrenset med data (voksne i alder 60-79 år), veldig begrenset med data (voksne over 80 år, barn i alder 6 måneder til 9 år) eller ingen data (barn under 6 måneder eller fra 10 til 17 år) fra bruk av en eller begge formuleringer av Pandemrix som beskrevet i punkt 4.4, 4.8 og 5.1.

#### Voksne i alderen 18 år og eldre:

En dose (0,5 ml) på en valgt dato.

Immunogenisitetsdata oppnådd tre uker etter vaksinasjon, med Pandemrix (H1N1) i kliniske studier antyder at en enkel dose kan være tilstrekkelig. Dersom en andre vaksinedose skal gis, bør det være et intervall på minst tre uker mellom første og andre dose.

#### Barn og ungdom i alderen 10-17 år

Dosering kan vurderes i forhold til anbefalt dosering til voksne. Valg av dose til denne aldersgruppen bør imidlertid også vurderes på bakgrunn av tilgjengelig sikkerhets- og immunogenisitetdata fra voksne og barn i alder 3-9 år.

#### Barn i alderen 6 måneder til 9 år

Tilgjengelige data tyder på at vaksinasjon med 0,25 ml (dvs. halv voksen dose) gitt på en valgt dato og en andre vaksinedose på 0,25 ml gitt minst tre uker senere kan være tilstrekkelig.

#### Barn under 6 måneder

Vaksinasjon er på det nåværende tidspunkt ikke anbefalt til denne aldersgruppen.

Det er anbefalt at personer som får en første dose med Pandemrix skal fullføre vaksinasjonsskjema med Pandemrix (se pkt. 4.4).

#### Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis som en intramuskulær injeksjon fortrinnsvis i deltoidmuskelen eller i anterolateral del av låret (avhengig av muskelmasse).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Tidligere anafylaktiske (dvs. livstruende) reaksjoner mot noen av vaksinens innholdsstoffer eller mot rester fra fremstillingsprosessen (egg og kyllingprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoksykolat). Dersom vaksinasjon er vurdert nødvendig, må nødvendig utstyr for gjenoppliving være lett tilgjengelig ved behov.

Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Forsiktighet må utvises når vaksinen gis til personer med kjent overfølsomhet (andre enn anafylaktiske reaksjoner) mot virkestoffet, noen av hjelpestoffene, tiomersal og mot rester fra fremstillingsprosessen (egg og kyllingprotein, ovalbumin, formaldehyd, gentamicinsulfat og natriumdeoksykolat).

Som med alle vaksiner til injeksjon skal hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon skulle oppstå etter injeksjon av vaksinen.

Dersom den pandemiske situasjonen tillater det, bør vaksinasjonen utsettes hos pasienter med alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon.

Pandemrix må ikke under noen omstendigheter gis intravaskulært.

Det foreligger ingen data fra subkutan administrasjon av Pandemrix. Helsepersonell må derfor vurdere fordeler og mulig risiko ved administrasjon av vaksinen til individer med trombocytopeni eller andre blødningsforstyrrelser hvor intramuskulær injeksjon kan være kontraindisert med mindre den potensielle fordelen oppveier risiko for blødning.

Det foreligger ingen data på administrasjon av vaksiner som inneholder AS03-adjuvans før eller etter bruk av andre typer influensavaksiner ment for bruk ved pre-pandemi eller pandemi.

Antistoffresponen hos pasienter med endogen eller iatrogen immunsuppresjon kan være utilstrekkelig.

Alle vaksinerte vil ikke nødvendigvis oppnå en beskyttende immunrespons (se pkt. 5.1).

Det foreligger ingen sikkerhets- og immunogenisitetsdata fra kliniske studier med Pandemrix (H1N1) hos barn og ungdom i alder 3-17 år eller hos barn under 6 måneder. Det er svært begrenset med data tilgjengelig fra kliniske studier med Pandemrix (H1N1) hos friske barn i alder 6 til 35 måneder og begrenset med data fra en studie med en formulering av vaksinen som inneholder H5N1 antigen hos barn i alderen 3 til 9 år..

Det er begrenset med data tilgjengelig fra kliniske studier med Pandemrix (H1N1) hos voksne over 60 år og svært begrenset med data med Pandemrix (H1N1) eller med en formulering av vaksinen som inneholder H5N1 antigen hos voksne over 80 år.

Det foreligger ingen data vedrørende sikkerhet, immunogenisitet eller effekt som støtter at Pandemrix kan ombyttes med andre H1N1 pandemivaksiner.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Data fra samtidig vaksinasjon av friske voksne over 60 år med Pandemrix H1N1 og sesonginfluensavaksine uten adjuvans (Fluarix, en splittvirus vaksine) viste ingen signifikant påvirkning av immunresponsen mot Pandemrix H1N1. Immunresponsen mot Fluarix var tilfredsstillende.

Samtidig vaksinasjon var ikke assosiert med høyere forekomst av lokale eller systemiske reaksjoner sammenliknet med vaksinasjon med Pandemrix alene.

Dataene indikerer derfor at Pandemrix kan gis samtidig med sesonginfluensavaksiner uten adjuvans (med injeksjonene i hver sin arm).

Det foreligger ingen data på samtidig vaksinasjon med Pandemrix og andre vaksiner.

Dersom det er vurdert som nødvendig å gi en annen vaksine samtidig, bør vaksinene gis i hver sin arm. Eventuelle bivirkninger kan bli forsterket.

Immunresponsen kan være redusert hvis pasienten gjennomgår immunsuppressiv behandling.

Etter influensavaksinasjon kan det oppstå falske positive resultater ved serologiske tester der man har anvendt ELISA metoden for å påvise antistoff mot HIV-1-virus, hepatitt C-virus og spesielt HTLV-1. I slike tilfeller vil metoden Western blott være negativ. Disse forbigående falske positive resultatene kan skyldes dannelse av IgM utløst av vaksinen.

#### **4.6 Graviditet og amming**

På det nåværende tidspunkt foreligger det ingen data fra bruk av Pandemrix hos gravide kvinner. Data fra vaksinasjon av gravide kvinner med ulike inaktiverede sesonginfluensavaksiner uten adjuvans tyder ikke på misdannelser eller foster- eller neonataltoksisitet.

Dyrestudier med Pandemrix indikerer ingen reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Bruk av Pandemrix kan vurderes under graviditet dersom dette synes å være nødvendig, basert på Offisielle anbefalinger.

Pandemrix kan brukes under amming.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Enkelte av bivirkningene som er nevnt i pkt. 4.8 "Bivirkninger" kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

- Kliniske studier

Bivirkninger fra kliniske studier med modellvaksinen er listet opp nedenfor (se pkt 5.1 for mer informasjon om modellvaksiner).

### Voksne

I kliniske studier har insidensen av bivirkninger som er listet opp nedenfor, blitt vurdert hos omtrent 5000 personer i alderen 18 år og eldre som fikk formuleringer som inneholdt A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) stamme med minst 3,75 mikrogram HA/AS03.

I en klinisk studie ble reaktogenisiteten av den første dosen av Pandemrix (H1N1) evaluert hos friske voksne i alder 18-60 år (N=120) og over 60 år (N=120). Frekvensen av bivirkninger var den samme i begge aldersgrupper med unntak av rødhet på injeksjonsstedet (mer vanlig hos personer > 60 år) og skjelving og svetting (mer vanlig hos personer 18-60 år).

Frekvensen av bivirkninger observert etter vaksinasjon med Pandemrix (H1N1) var lik det som er rapportert nedenfor, med unntak av at rødhet på injeksjonsstedet og feber ble rapportert mindre hyppig og skjelving og svetting som ble rapportert mer hyppig enn etter vaksinasjon med Pandemrix (H1N1) hos personer i alder 18-60 år.

Bivirkninger rapportert er listet opp etter følgende frekvens:

Svært vanlige	( $\geq 1/10$ )
Vanlige	( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )
Mindre vanlige	( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )
Sjeldne	( $\geq 1/10000$ til $< 1/1000$ )
Svært sjeldne	( $< 1/10000$ )

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: lymfadenopati

### Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: insomnia

### Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine

Mindre vanlige: parestesi, somnolens, svimmelhet

### Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: gastrointestinale symptomer (som diaré, oppkast, magesmerte, kvalme)

### Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Ekkymose på injeksjonsstedet, økt svetting

Mindre vanlige: pruritus, utslett

### Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige: artralgi, myalgi

### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: indurasjon, hevelse, smerte og rødhet på injeksjonsstedet, feber, utmattelse

Vanlige: skjelving, influensalignende sykdom, reaksjoner på injeksjonsstedet (som varme, pruritus)

Mindre vanlige: utilpasshet

### Barn i alderen 3-9 år

En klinisk studie evaluerte reaktogenisiteten hos barn fra 3 til 5 år og 6 til 9 år. Barna fikk enten en full dose eller halv dose av vaksine med AS03-adjuvans og som inneholdt 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Per-dose frekvensen av bivirkninger som ble observert i gruppene av barn som fikk en full dose av vaksine med AS03-adjuvans og som inneholdt 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) var høyere enn det som ble observert i gruppene av barn som fikk halv dose, med unntak av rødhet i gruppen 6-9 år. Per-dose frekvensen av følgende bivirkninger var som følger:

Bivirkninger	3-5 år		6-9 år	
	Halv dose	Full dose	Halv dose	Full dose
Indurasjon	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Smerte	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Rødhet	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Hevelse	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Feber (>38°C)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
Feber (>39°C)				
- per-dose frekvens	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- per-deltaker frekvens	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Døsighet	7,9%	13,4%	NA	NA
Irritabilitet	7,9%	18,6%	NA	NA
Tap av matlyst	6,9%	16,5%	NA	NA
Skjelving	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NA= ikke tilgjengelig

### Barn i alder 6-35 måneder

I en klinisk studie ble reaktogenisiteten av én enkel dose á 0,25 ml (dvs. halv voksendose) Pandemrix (H1N1) evaluert hos barn i alder 6 til 35 måneder (N=51). Frekvensen av bivirkninger som ble observert i denne aldersgruppen var sammenliknbar med hva som ble observert hos barn i alderen 3-9 år som fikk en halv voksendose AS03-holdig vaksine, inneholdende 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), med unntak av at feber og irritabilitet var rapportert mer hyppig hos barn i alder 6-35 måneder.

- Overvåking etter markedsføring

#### Pandemrix H1N1v

I tillegg til bivirkningene som er rapportert i kliniske studier, har følgende blitt rapportert etter markedsføring av Pandemrix H1N1v:

#### Forstyrrelser i immunsystemet

Anafylaksi, allergiske reaksjoner

#### Hud- og underhudssykdommer

Angioødem, generelle hudreaksjoner, urtikaria

#### Interpandemiske trivalente vaksiner

Ved overvåking etter markedsføring av interpandemiske trivalente vaksiner har følgende bivirkninger også blitt rapportert:

## Sjeldne

Nevralgi, kramper, forbigående trombocytopeni.

## Svært sjeldne

Vaskulitt med forbigående nyrepåvirkning

Nevrologiske sykdommer som encefalomyelitt, nevritt og Guillain Barrés syndrom

Dette legemidlet inneholder tiomersal (en organisk kvikksølvforbindelse) som konserveringsmiddel og overfølsomhetsreaksjoner kan derfor forekomme (se pkt. 4.4).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Influensavaksine, ATC-kode: J07BB02

Dette legemidlet har blitt godkjent på ”særskilt grunnlag”. Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) vil regelmessig evaluere all ny informasjon som blir gjort tilgjengelig og denne preparatomtale (SPC) vil bli oppdatert etter behov.

Modellvaksiner inneholder influensaantigen som er forskjellig fra de nåværende sirkulerende influensavirusene. Disse antigenene kan ansees som ”nye” antigen og simulerer en situasjon hvor målgruppen for vaksinasjon er immunologisk naiv. Data fra modellvaksinen vil støtte en vaksinestrategi som sannsynligvis vil bli brukt for pandemivaksinen: Kliniske immunogenisitet-, sikkerhets- og reaktogenisitetsdata fra modellvaksiner er relevant for pandemivaksinene.

Kliniske studier med Pandemrix (H1N1) gir på det nåværende tidspunkt:

- Begrenset med sikkerhets- og immunogenisitetsdata oppnådd tre uker etter vaksinasjon med én enkel dose Pandemrix (H1N1) hos friske voksne i alder 18-79 år.
- Svært begrenset med sikkerhets- og immunogenisitetsdata oppnådd tre uker etter vaksinasjon med én enkel dose Pandemrix (H1N1) hos friske voksne over 80 år.
- Svært begrenset med sikkerhets- og immunogenisitetsdata oppnådd tre uker etter vaksinasjon med én halv voksendose (dvs. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) hos friske barn i alder 6-35 måneder.

Kliniske studier hvor en formulering av Pandemrix som inneholder HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ble gitt ved dag 0 og dag 21 gir:

- Sikkerhets- og immunogenisitetsdata hos friske voksne, inkludert eldre
- Begrenset med sikkerhets- og immunogenisitetsdata hos friske barn i alder 3-9 år som fikk 0,5 ml eller 0,25 ml (dvs. halv voksendose).

### Immunrespons mot Pandemrix (H1N1)

#### **Voksne i alder 18-60 år**

I to kliniske studier (D-Pan H1N1-007 og D-Pan H1N1-008) ble immunogenisiteten av vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/California/7/2009 (H1N1)v-liknende stamme vurdert i friske individer i alder 18-60 år. Anti-HA antistoffresponsen 21 dager etter en første dose var som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknende stamme
-------------------	--

	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008	
	Totalt antall deltakere inkludert N=61 [95% CI]	Seronegative deltakere før vaksinasjon N=40 [95% CI]	Totalt antall deltakere inkludert N=120 [95% CI]	Seronegative deltakere før vaksinasjon N=76 [95% CI]
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	100% [94,1;100]	100% [91,2;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	96,7% [88,7;99,6]	100% [91,2;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	43,3 [31,8;59,0]	56,7 [39,9;80,5]	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjonstiter (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;

<sup>3</sup>serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

### **Eldre (>60 år)**

I studien D-Pan H1N1-008 ble immunogenisiteten av vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75  $\mu$ g HA fra A/California/7/2009 (H1N1)v-liknende stamme vurdert i friske individer (N=120) i alder > 60 år (stratifisert i aldersgrupper fra 61 til 70 år, 71 til 80 år og > 80 år). Anti-HA antistoffresponsen 21 dager etter første dose var som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknende stamme					
	61-70 år		71-80 år		>80 år	
	Totalt antall deltakere inkludert N=75 [95% CI]	Seronegative deltakere før vaksinasjon N=43 [95% CI]	Totalt antall deltakere inkludert N=40 [95% CI]	Seronegative deltakere før vaksinasjon N=23 [95% CI]	Totalt antall deltakere inkludert N=5 [95% CI]	Seronegative deltakere før vaksinasjon N=3 [95% CI]
Seroproteksjonsrate <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]
Serokonversjonsrate <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]
Serokonversjonsfaktor <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;8,1]	17,95 [0,55;582,25]

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjonstiter (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;

<sup>3</sup>serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

### **Barn i alder 6-35 måneder**

I en annen klinisk studie ble immunogenisiteten av en halv voksendose (dvs. 0,25 ml) av vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75  $\mu$ g HA fra A/California/7/2009 (H1N1)v-liknende stamme vurdert i friske barn i alder 6 til 35 måneder (stratifisert i aldersgrupper fra 6 til 11 måneder, 12 til 23 måneder og 24 til 35 måneder). Anti-HA antistoffresponsen 21 dager etter en første halve dose var som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/California/7/2009 (H1N1)v- liknende stamme			
	6-11 måneder		12-23 måneder <sup>4</sup>	24-35 måneder <sup>4</sup>
	Totalt antall deltakere inkludert N=17 [95% CI]	Seronegative deltakere før vaksinasjon N=14 [95% CI]	Totalt antall deltakere inkludert N=17 [95% CI]	Totalt antall deltakere inkludert N=16 [95% CI]
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	94,1% [71,3;99,9]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	44,4 [24,1;81,5]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	53,8 [40,7;71,1]

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjonstiter (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;

<sup>3</sup>serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

<sup>4</sup>alle individer var seronegative før vaksinasjon

Kliniske relevans av et hemagglutinasjoninhibisjonstiter (HI-titer)  $\geq 1:40$  hos barn er ukjent.

På det nåværende tidspunkt er det ingen data tilgjengelig på nøytraliserende antistoffresponser.

Immunrespons mot A/Vietnam/1194/2004(H5N1):

### Voksne i alder 18-60 år

I kliniske studier ble immunogenisiteten av vaksiner som inneholder AS03-adjuvans og 3,75  $\mu\text{g}$  HA fra A/Vietnam/1194/2004 vurdert i individer i alderen 18-60 år og anti-hemagglutinin (anti-HA) antistoffresponser var som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/Vietnam/1194/2004				
	0, 21 dagers skjema		0, 6 måneders skjema		
	21 dager etter 1. dose N=925	21 dager etter 2. dose N=924	21 dager etter 1. dose N=55	7 dager etter 2. dose N=47	21 dager etter 2. dose N=48
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjonstiter (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;

<sup>3</sup>serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

Etter at to doser var gitt med 21 dagers eller 6 måneders intervall hadde 96 % av individene en 4-folds økning av nøytraliserende antistofftiter i serum og 98-100% hadde antistofftiter på minst 1:80.

Ved oppfølging av 50 individer i alderen 18-60 år som i en studie hadde fått to doser av vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75  $\mu\text{g}$  HA fra A/Vietnam/1194/2004 ved dag 0 og dag 21 så man at 84% viste en seroproteksjon (HA titer  $\geq 1:40$ ) ved dag 42 sammenliknet med 54% ved dag 180. Det ble observert en 4-folds økning i nøytraliserende antistofftiter i serum fra dag 0 til dag 42 hos 85,7% av deltakerne og fra dag 0 til dag 180 hos 72% av deltakerne.

## Eldre (>60 år)

I en annen klinisk studie fikk 152 deltakere i alder > 60 år (stratifisert i grupper fra 61 til 70, 71 til 80 og > 80 år) vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) enten som en enkel- eller dobbeldose ved dag 0 og dag 21. Ved dag 42 var anti-HA antistoffresponsen som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 til 70 år		71 til 80 år		>80 år	
	Enkel dose N=91	Dobbel dose N=92	Enkel dose N=48	Dobbel dose N=43	Enkel dose N=13	Dobbel dose N=10
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

<sup>1</sup> seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjonstiter (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup> serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;

<sup>3</sup> serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

Selv om det ble oppnådd en tilfredsstillende immunrespons ved dag 42 etter administrasjon av to enkle doser av vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), ble det vist en høyere respons etter administrasjon av to doble doser av vaksinen.

En svært begrenset mengde data fra seronegative individer >80 år (N=5) viste at ingen av deltakerne oppnådde seroproteksjon etter administrasjon av to enkle doser av vaksine som inneholdt AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Det ble imidlertid oppnådd en seroproteksjonsrate på 75% ved dag 42 etter administrasjon av to doble doser av vaksinen.

Ved dag 180 var seroproteksjonsraten 52,9% for deltakere >60 år som hadde fått to enkle vaksinedoser og 69,5% for de som hadde fått to doble vaksinedoser ved dag 0 og dag 21.

I tillegg hadde 44,8% og 56,1% av deltakerne i de respektive dosegruppene, en 4-folds økning av nøytraliserende antistofftiter i serum fra dag 0 til dag 42 og hhv. 96,6% og 100% av deltakerne hadde et titer på minst 1:80 ved dag 42.

## Barn i alder 3-9 år

I en annen klinisk studie fikk barn i alder 3 til 5 år og 6 til 9 år to doser med enten en full (0,5 ml) eller en halv dose (0,25 ml) av vaksine med AS03-adjuvans og som inneholdt 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ved dag 0 og dag 21. Ved dag 42 og seks måneder etter den andre dosen var anti-HA antistoffresponsen som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/Vietnam/1194/2004							
	3 til 5 år				6 til 9 år			
	Dag 42		Dag 180		Dag 42		Dag 180	
	Halv dose N=49	Full dose N=44	Halv dose N=50	Full dose N=29	Halv dose N=43	Full dose N=43	Halv dose N=44	Full dose N=41
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Serokonversjons	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

faktor <sup>3</sup>								
---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjons titer (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;

<sup>3</sup>serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

Klinisk relevans av et hemagglutinasjoninhibisjons titer (HI-titer)  $\geq 1:40$  hos barn er ukjent.

Ved dag 42 var nøytraliserende antistoffrespons som følger:

Serumnøytraliserende antistoffer	Immunrespons mot A/Vietnam/1194/2004			
	21 dager etter 2. dose			
	3 til 5 år		6 til 9 år	
	Halv dose N=47	Full dose N=42	Halv dose N=42	Full dose N=42
GMT <sup>1</sup>	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	100%	100%	100%	100%

<sup>1</sup>Geometrisk gjennomsnittstiter

<sup>2</sup>4-fold økning i serumnøytraliserende antistofftiter

<sup>3</sup>% av deltakerne som oppnådde et serumnøytraliserende antistofftiter på minst 1:80

#### Immunrespons mot A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

I en klinisk studie hvor to doser av vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75  $\mu$ g HA fra A/Indonesia/05/2005 ble gitt på dag 0 og 21 til 140 deltakere i alder 18-60 år var anti-HA antistoffresponsen som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/Indonesia/05/2005		
	Dag 21 N=140	Dag 42 N=140	Dag 180 N=138
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	45,7%	96,4%	49,3%
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	45,7%	96,4%	48,6%
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	4,7	95,3	5,2

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjons titer (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;

<sup>3</sup>serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

En 4-folds økning av nøytraliserende antistofftiter i serum ble observert hos 79,2% av deltakerne 21 dager etter den første dosen, hos 95,8% 21 dager etter den andre dosen og hos 87,5% 6 måneder etter den andre dosen.

I en annen studie fikk 49 deltakere i alder 18-60 år to doser av vaksine som inneholder AS03-adjuvans bestående av 3,75  $\mu$ g HA fra A/Indonesia/05/2005 på dag 0 og 21. Ved dag 42 var anti-HA antistoff serokonversjonsraten 98%, alle deltakerne hadde oppnådd en seroproteksjon og serokonversjonsfaktoren var 88,6. I tillegg hadde alle deltakerne oppnådd et nøytraliserende antistofftiter på minst 1:80.

Kryssreagerende immunrespons oppnådd med vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75  $\mu$ g HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

## Voksne i alderen 18-60 år

Anti-HA respons mot A/Indonesia/5/2005 etter vaksinasjon med vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 var som følger:

anti-HA antistoff	A/Indonesia/5/2005		
	0, 21 dagers skjema		0, 6 måneders skjema
	21 dager etter 2. dose N = 924	7 dager etter 2. dose N = 47	21 dager etter 2. dose N = 48
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	4,9	12,9	18,5

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjonshemmer titer (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;

<sup>2</sup>serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;

<sup>3</sup>serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

En 4-folds økning av nøytraliserende antistofftiter i serum mot A/Indonesia/5/2005 ble oppnådd hos >90% av deltakerne etter to doser uavhengig av doseringsskjema. Etter to doser administrert med 6 måneders intervall hadde alle deltakerne et titer på minst 1:80.

I en annen studie med 50 deltakere var seroproteksjonsraten målt som anti-HA antistofftiter mot A/Indonesia/5/2005 20%, mot A/Anhui/01/2005 35% og mot A/Turkey/Turkey/1/2005 60% 21 dager etter andre dose med vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004.

## Eldre (>60 år)

Blant 152 deltakere i alder > 60 år var seroproteksjons- og serokonversjonsraten målt som anti-HA antistofftiter mot A/Indonesia/5/2005 23% 42 dager etter to doser med vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 og serokonversjonsfaktoren var 2,7.

Nøytraliserende antistofftiter på minst 1:40 eller minst 1:80 ble oppnådd hos hhv. 87% og 67% av de 87 deltakerne som ble testet.

## Barn i alder 3-9 år

Blant deltakerne i alder 3 til 5 år og 6 til 9 år som fikk to doser med enten en full eller en halvfull dose av vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) var anti-HA antistoffresponsene 42 dager (N=179) og seks måneder etter andre dosen (N=164) som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/Indonesia/5/2005							
	3 til 5 år				6 til 9 år			
	Dag 42		Dag 180		Dag 42		Dag 180	
	Halv dose N=49	Full dose N=44	Halv dose N=50	Full dose N=29	Halv dose N=43	Full dose N=43	Halv dose N=44	Full dose N=41
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjonstiter (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;  
<sup>2</sup>serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før vaksinerings og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før vaksinerings og hadde en 4-folds økning i titer;  
<sup>3</sup>serokonversjonsfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings.

I gruppen av barn som fikk en halv dose av vaksine var andelen av deltakere med et nøytraliserende antistofftiter over 1:80 vedvarende høy inntil 12 måneder etter den første dosen: i aldersgruppen 3-5 år, 97,8% ved dag 42, 89,6% ved måned 6 og 87,2% ved måned 12 og i aldersgruppen 6-9 år, 97,6% ved dag 42, 90,0% ved måned 6 og 82,9% ved måned 12.

En dose med vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 administrert etter en eller to doser med vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004.

I en klinisk studie fikk deltakere i alder 18-60 år en dose med vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra enten A/Vietnam/1194/2004 eller Indonesia/05/2005 seks måneder etter at de hadde fått en eller to primære doser med vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 ved hhv. dag 0 eller ved dag 21. Anti-HA responsen var som følger:

anti-HA antistoff	Mot A/Vietnam 21 dager etter boosterdose med A/Vietnam N=46		Mot A/Indonesia 21 dager etter boosterdose med A/Indonesia N=49	
	Etter en primærdose	Etter to primærdoser	Etter en primærdose	Etter to primærdoser
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Booster serokonversjonsrate <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Boosterfaktor <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

<sup>1</sup>seroproteksjonsrate: andel individer med et hemagglutinasjoninhibisjonstiter (HI-titer)  $\geq 1:40$ ;  
<sup>2</sup>booster serokonversjonsrate: andel individer som enten var seronegative før boosterdose og hadde beskyttende titer på  $\geq 1:40$  etter vaksinerings, eller var seropositive før boosterdose og hadde en 4-folds økning i titer;  
<sup>3</sup>boosterfaktor: forholdet mellom geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) før og etter vaksinerings med boosterdose.

Uavhengig av om en eller to primærdoser var gitt 6 måneder tidligere så var seroproteksjonsraten mot A/Indonesia  $>80\%$  etter at en dose med vaksine som inneholdt AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 var gitt og seroproteksjonsraten mot A/Vietnam var  $>90\%$  etter at en dose med vaksine som inneholdt AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 var gitt. Alle deltakere oppnådde et nøytraliserende antistofftiter på minst 1:80 mot hver av de to stammene uavhengig av HA-type i vaksinen og tidligere antall gitte doser.

I en annen klinisk studie fikk 39 deltakere i alder 18-60 år en dose med vaksine som inneholdt AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Indonesia/05/2005, 14 måneder etter at de hadde fått to doser med vaksine som inneholdt AS03-adjuvans og 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004, administrert på dag 0 og dag 21. Seroproteksjonsraten mot A/Indonesia var 92% 21 dager etter boostervaksinerings og 69,2% ved dag 180.

#### Informasjon fra prekliniske studier:

Vaksinenes evne til å indusere beskyttelse mot homologe og heterologe stammer har blitt undersøkt preklinisk i et smitteforsøk med ildere.

I hvert forsøk ble fire grupper med seks ildere immunisert intramuskulært med en vaksine som inneholdt AS03 adjuvans og HA fra H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Dosert på 15, 5, 1,7 eller

0,6 mikrogram HA ble testet i forsøket med homolog smitte, og doser på 15, 7,5, 3,8 eller 1,75 mikrogram HA ble testet i forsøket med heterolog smitte. Kontrollgrupper var ildere immunisert med adjuvans alene, vaksine uten adjuvans (15 mikrogram HA) eller fosfatbufret saltvannsoppløsning. Ilderene ble vaksinert på dag 0 og 21 og smittet intratrakealt på dag 49 med en dødelig dose med enten H5N1/A/Vietnam/1194/04 eller heterologt med H5N1/A/Indonesia/5/05. Av dyrene som fikk vaksine med adjuvans var 87 % og 96 % av dyrene beskyttet mot henholdsvis homolog og heterolog smitte. Virusmengden i de øvre luftveier var også redusert hos de vaksinerte dyrene sammenlignet med kontrollene, og det tyder på en redusert risiko for overføring av virus. I kontrollgruppen som fikk vaksine uten adjuvans og i kontrollgruppen som kun fikk adjuvans, døde alle dyrene eller måtte avlives tre til fire dager etter smitten fordi de var døende.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data fra studier med modellvaksinen med en H5N1 vaksinstamme indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved akutt eller gjentatt dosering, lokal toleranse, fertilitet hos kvinner, embryo/foster og postnatal toksisitet (inntil slutten av ammeperioden).

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

*Hetteglass med suspensjon:*

Polysorbat 80

Oktoksinol 10

Tiomersal

Natriumklorid (NaCl)

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

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

Kaliumklorid (KCl)

Magnesiumklorid ( $\text{MgCl}_2$ )

Vann til injeksjonsvæsker

*Hetteglass med emulsjon:*

Natriumklorid (NaCl)

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

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

Kaliumklorid (KCl)

Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans se pkt. 2

## **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, dette legemidlet **må** ikke blandes med andre legemidler.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Etter blanding skal vaksinen brukes i løpet av 24 timer. Kjemisk og fysisk stabilitet demonstrert inntil 24 timer etter blanding ved 25 °C.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

*Én pakning inneholder:*

- En eske med 50 hetteglass (type I glass) med 2,5 ml suspensjon med propp (butylgummi)
- To esker med 25 hetteglass (type I glass) med 2,5 ml emulsjon med propp (butylgummi)

Volumet etter blanding av 1 hetteglass med suspensjon (2,5 ml) med 1 hetteglass med emulsjon (2,5 ml) tilsvarer 10 vaksinedoser (5 ml).

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pandemrix består av to hetteglass:

Suspensjon: flerdose hetteglass med antigenet.

Emulsjon: flerdose hetteglass med adjuvans.

De to komponentene skal blandes før administrering.

### Instruksjon for blanding og administrering av vaksinen:

1. Før de to komponentene blandes, skal emulsjonen (adjuvans) og suspensjonen (antigenet) ha romtemperatur. Hvert hetteglass ristes godt og inspiseres visuelt med tanke på fremmede partikler og/eller unormalt utseende. Vaksinen skal kastes dersom det observeres noe unormalt (inkludert gummipartikler fra proppen).
2. Vaksinen blandes ved at hele innholdet i hetteglasset med adjuvansen trekkes opp i en sprøyte og overføres til hetteglasset med antigenet.
3. Etter at adjuvansen er tilsatt antigenet, skal blandingen ristes godt. Blandet vaksine er en hvitaktig emulsjon. Dersom et avvikende utseende observeres, bør vaksinen kastes.
4. Etter sammenblanding inneholder hetteglasset med Pandemrix et volum på minst 5 ml. Vaksinen skal administreres i henhold til anbefalt dosering (se pkt. 4.2).
5. Hetteglasset skal ristes før hver dose trekkes opp og inspiseres visuelt med tanke på fremmede partikler og/eller unormalt utseende. Vaksinen skal kastes dersom det observeres noe unormalt (inkludert gummipartikler fra proppen).
6. Hver vaksinedose på 0,5 ml (full dose) eller 0,25 ml (halv dose) trekkes opp i en sprøyte og administreres intramuskulært.
7. Etter blanding skal vaksinen brukes innen 24 timer. Blandet vaksine kan enten oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller ved romtemperatur men ikke over 25 °C. Dersom blandet vaksine oppbevares i kjøleskap, bør den ha romtemperatur før den gis.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/452/001/NO

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20/05/2008

**10. OPPDATERINGSDATO**

24.11.2009

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.