

**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:

3,75 mikrogram \*\*

A/California/7/2009 (H1N1)v-liknende stamme (X-179A)

\* 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

Denne vaksinen mot pandemisk influensa har blitt godkjent basert på data oppnådd med en formulering som inneholder H5N1 antigen og med tilleggsdata oppnådd med en vaksine som inneholder H1N1 antigen. Opplysninger i den kliniske delen av preparatomtalen vil bli oppdatert i samsvar med tilleggsdata etterhvert som det foreligger.

På det nåværende tidspunkt er det svært begrenset klinisk erfaring med en utprøvningsformulering av Pandemrix (H1N1) som inneholder en høyere mengde antigen (se punkt 5.1) i friske voksne i alderen 18-60 år, og det er ingen klinisk erfaring med bruk i eldre, barn eller ungdom. I beslutningen om å

bruke Pandemrix (H1N1) i de enkelte grupper definert nedenfor må det tas med en vurdering av mengde klinisk data tilgjengelig basert på en formulering av vaksinen som inneholder H5N1 antigen, og sykdomskarakteristikken av den nåværende influensapandemien.

Anbefalte doseringer er basert på:

- sikkerhet og immunogenisetsdata tilgjengelig etter administrasjon av vaksine med AS03-adjuvansen og som inneholder 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) gitt ved dag 0 og dag 21 til voksne, inkludert eldre, og etter administrasjon av voksendose og halv voksendose ved dag 0 og dag 21 til barn i alderen 3-9 år.
- veldig begrenset immunogenisetsdata oppnådd tre uker etter administrasjon av en enkel dose med en utprøvningsformulering av Pandemrix (H1N1) til voksne i alder 18-60 år

Se pkt 4.8 og 5.1.

### Dosering

#### Voksne i alderen 18-60 år:

En dose (0,5 ml) på en valgt dato.

Det bør fortrinnsvis gis en andre vaksinedose. Det bør være et intervall på minst tre uker mellom første og andre dose.

Preliminære immunogenisetsdata oppnådd tre uker etter administrasjon av en utprøvningsformulering av Pandemrix (H1N1) til et begrenset antall friske voksne i alderen 18-60 år tyder imidlertid på at en enkel dose kan være tilstrekkelig for denne aldersgruppen. Se pkt 5.1.

#### Eldre (>60 år):

En dose (0,5 ml) på en valgt dato.

En andre vaksinedose bør gis med et intervall på minst tre uker. Se pkt 5.1.

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

Dersom vaksinasjon er vurdert som nødvendig, bør dosering vurderes i forhold til anbefalt dosering til voksne. Valg av dose til denne aldersgruppen bør imidlertid også vurderes på bakgrunn av tilgjengelig sikkerhets- og immunogenisetsdata fra voksne og barn i alder 3-9 år. Se pkt 4.8. og 5.1.

#### Barn i alderen 3-9 år

Dersom vaksinasjon er vurdert som nødvendig, anslås det på bakgrunn av tilgjengelige data at administrasjon av 0,25 ml av vaksine (dvs. halv voksen dose) gitt på en valgt dato og en andre vaksinedose gitt minst tre uker senere kan være tilstrekkelig.

Det er svært begrenset med tilgjengelig sikkerhets- og immunogenisetsdata etter administrasjon av vaksine med AS03-adjuvans og som inneholder 3,75 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) og administrasjon av halv dose med samme vaksine (dvs. 1,875 µg HA og halv mengde av AS03-adjuvansen i 0,25 ml) gitt ved dag 0 og dag 21 i denne aldersgruppen. Se pkt 4.8 og 5.1.

#### Barn i alderen 6 måneder til 3 år

Dersom vaksinasjon er vurdert som nødvendig, bør dosering vurderes i forhold til anbefalt dosering til barn i alder 3-9 år. Se pkt 4.8 og 5.1.

#### Barn under 6 måneder

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

For ytterligere informasjon se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

Det er anbefalt at personer som får en første dose med Pandemrix fullfører 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 fordelene 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.

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

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

Det er svært begrenset erfaring hos barn mellom 3 og 9 år og ingen erfaring hos barn under 3 år eller barn og ungdom mellom 10 og 17 år. Se pkt 4.2, 4.8 og 5.1.

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**

Det foreligger ingen data på samtidig administrasjon av Pandemrix med andre vaksiner.

Dersom det allikevel 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.

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

### • Overvåking etter markedsføring

Ved overvåking etter markedsføring av trivalente inter pandemiske vaksiner har følgende bivirkninger blitt rapportert:

#### Mindre vanlige

Generelle hudreaksjoner inkludert urticaria.

#### Sjeldne

Nevralgi, kramper, forbigående trombocytopeni.

Allergiske reaksjoner som i sjeldne tilfeller har ført til sjokk er rapportert.

#### 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.

Dette avsnittet beskriver klinisk erfaring med modellvaksinene etter administrasjon av to doser og med en utprøvningsformulering av Pandemrix (H1N1) etter administrasjon av en enkel dose til friske voksne i alder 18-60 år.

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.

I kliniske studier er immunogenisiteten av ulike formuleringer av vaksine (A/H5N1) med og uten AS03-adjuvans evaluert i individer i alder 3-9 år, 18-60 år og >60 år ved et 0 og 21 dagers skjema. Flertallet av disse individene hadde ikke målbare anti-hemagglutinin (anti-HA) antistoffer mot H5N1 stammer før vaksinasjon.

#### Immunrespons mot en utprøvningsformulering av Pandemrix (H1N1) til voksne i alder 18-60 år

I en klinisk studie ble immunogenisiteten av vaksine som inneholder AS03-adjuvans og 5,25 µg HA fra A/California/7/2009 (H1N1)v-liknende stamme vurdert i friske individer i alder 18-60 år og anti-HA antistoffresponsen var som følger:

anti-HA antistoff	Immunrespons mot A/California/7/2009 (H1N1)v-liknende stamme
	21 dager etter 1. dose N=62
Seroproteksjonsrate <sup>1</sup>	98,4%
Serokonversjonsrate <sup>2</sup>	98,4%
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	41,4

<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.

#### 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 µg HA fra A/Vietnam/1194/2004 vurdert i individer i alderen 18-60 år og anti-hemagglutinin (anti-HA) antistoffresponen 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 µg 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 antistoffresponen 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 antistoffresponen 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%
Serokonversjonsfaktor <sup>3</sup>	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

<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.

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

Ved dag 42 var nøytraliserende antistoffrespon 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 µg HA fra A/Indonesia/05/2005 ble gitt på dag 0 og 21 til 140 deltakere i alder 18-60 år var anti-HA antistoffresponen 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 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.

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 µg 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 µg 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 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.

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 doserings skjema. 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 antistoffresponnene 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:

Vaksinens 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). Doser 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 saltvannsuppløsning. 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 (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Kaliumdihydrogenfosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Kaliumklorid (KCl)  
Magnesiumklorid (MgCl<sub>2</sub>)  
Vann til injeksjonsvæsker

*Hetteglass med emulsjon:*

Natriumklorid (NaCl)  
Dinatriumhydrogenfosfat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Kaliumdihydrogenfosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
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 (10 doser x 0,25 ml) med propp (butylgummi)
- To esker med 25 hetteglass (type I glass) med 2,5 ml emulsjon (10 doser x 0,25 ml) 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 antigen.

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 og suspensjonen ha romtemperatur, ristes godt og inspiseres visuelt med tanke på fremmede partikler og/eller unormalt utseende. Vaksinen skal kastes dersom det observeres noe unormalt.
2. Vaksinen blandes ved at innholdet i hetteglasset med emulsjonen trekkes opp i en sprøyte og overføres til hetteglasset med suspensjonen.
3. Etter at emulsjonen er tilsatt suspensjonen, skal blandingen ristes godt. Blandet vaksine er en hvitaktig emulsjon. Dersom et avvikende utseende observeres, bør vaksinen kastes.
4. Etter sammenblanding inneholder Pandemrix et volum på 5 ml som tilsvarer 10 vaksinedoser.
5. Hetteglasset skal ristes før hver dose trekkes opp.
6. Hver vaksinedose på 0,5 ml trekkes opp i en sprøyte.
7. Kanylen som brukes til å trekke opp dosen må erstattes med en kanyle som er egnet til intramuskulær injeksjon.
8. Etter blanding skal vaksinen brukes innen 24 timer og den skal ikke oppbevares ved temperatur over 25°C.

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**

2009-09-29

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