

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pandemrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1)v (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach dem Vermischen enthält 1 Dosis (0,5 ml):

Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das ein Antigen* enthält entsprechend:

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A) 3,75 Mikrogramm**

* angezüchtet in Hühnereiern

** Hämagglutinin

Dieser Impfstoff entspricht der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem EU-Beschluss im Falle einer Pandemie.

AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen (10,69 Milligramm), DL- α -Tocopherol (11,86 Milligramm) und Polysorbat 80 (4,86 Milligramm)

Nach Vermischen der Suspension (Antigen) und der Emulsion (Adjuvans) liegt der Impfstoff in einem Mehrdosenbehältnis vor. Siehe Abschnitt 6.5 zur Anzahl der Dosen pro Durchstechflasche.

Sonstige Bestandteile: Der Impfstoff enthält 5 Mikrogramm Thiomersal

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion.

Die Suspension ist eine farblose, leicht opaleszente Flüssigkeit.

Die Emulsion ist eine weißliche, homogene Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Influenza im Falle einer offiziell erklärten pandemischen Situation (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Ein pandemischer Influenza-Impfstoff sollte gemäß offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieser pandemische Influenza-Impfstoff wurde auf Grundlage von Daten zugelassen, die mit einer H5N1-Antigen enthaltenden Impfstoffvariante erhoben wurden. Diese wurden ergänzt mit den Daten eines H1N1-Antigen enthaltenden Impfstoffes. Der Abschnitt „Klinische Angaben“ wird in Übereinstimmung mit neu erscheinenden, zusätzlichen Daten aktualisiert werden.

Zurzeit liegen sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit einer vorläufigen Formulierung von Pandemrix (H1N1), die einen höheren Gehalt an Antigen hat (siehe Abschnitt 5.1), bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren und keine klinischen Erfahrungen bei Älteren, Kindern oder Jugendlichen vor. Die Entscheidung, Pandemrix (H1N1) in den unten definierten Altersgruppen anzuwenden, sollte den Umfang der verfügbaren klinischen Daten mit einer H5N1-Antigen enthaltenden Impfstoffvariante und die Erkrankungsmerkmale der aktuellen Influenzapandemie berücksichtigen.

Die Dosierungsempfehlungen basieren auf:

- Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die nach der Verabreichung eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21 bei Erwachsenen, einschließlich Älteren, und nach Verabreichung der Dosis für Erwachsene und der halben Dosis für Erwachsene an Tag 0 und 21 bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren verfügbar sind.
- Sehr begrenzten Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis einer vorläufigen Formulierung von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren erhoben wurden.

Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Dosierung

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

1 Dosis von 0,5 ml an einem vereinbarten Termin.

Vorzugsweise sollte eine zweite Impfstoffdosis verabreicht werden. Zwischen der ersten und der zweiten Dosis sollte ein Abstand von mindestens drei Wochen eingehalten werden.

Vorläufige Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer vorläufigen Formulierung von Pandemrix (H1N1) bei einer begrenzten Zahl von gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren erhoben wurden, weisen jedoch darauf hin, dass eine Einzeldosis in dieser Altersgruppe ausreichend sein kann. Siehe Abschnitt 5.1.

Ältere (über 60 Jahre)

1 Dosis von 0,5 ml an einem vereinbarten Termin.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte im Abstand von mindestens drei Wochen verabreicht werden. Siehe Abschnitt 5.1.

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren

Wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, kann eine Dosierung entsprechend der Dosierungsempfehlung für Erwachsene erwogen werden. Die Wahl der Dosierung für diese Altersgruppe sollte jedoch die verfügbaren Sicherheits- und Immunogenitätsdaten von Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren berücksichtigen. Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

Wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass eine Verabreichung von 0,25 ml des Impfstoffes (d. h. der Hälfte der Dosis für Erwachsene) an einem vereinbarten Termin und eine zweite Impfstoffdosis im Abstand von mindestens drei Wochen ausreichend sein können.

Es liegen sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten in dieser Altersgruppe nach der Verabreichung eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) sowie nach der Verabreichung der halben Dosis des selben Impfstoffes (d. h. 1,875 µg Hämagglutinin und die halbe Menge des Adjuvans AS03 in 0,25 ml) an Tag 0 und 21 vor. Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren

Wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, kann eine Dosierung entsprechend der Dosierungsempfehlung für Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren erwogen werden. Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Kinder im Alter von unter 6 Monaten

Zurzeit wird eine Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

Es wird empfohlen, dass die Personen die bereits eine Dosis Pandemrix erhalten haben, die komplette Impfserie mit Pandemrix abschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Impfung sollte intramuskulär, vorzugsweise in den Deltoidmuskel des Oberarms oder in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (je nach Muskelmasse) verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Frühere anaphylaktische (lebensbedrohliche) Reaktion auf einen der Bestandteile des Impfstoffes oder auf in Spuren enthaltene Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdeoxycholat). Wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, sollten die Voraussetzungen für unverzügliche lebensrettende Notfallmaßnahmen gegeben sein.

Siehe Abschnitt 4.4 zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit (andere als anaphylaktische Reaktionen) gegen den Wirkstoff, gegen einen der sonstigen Bestandteile, gegen Thiomersal oder Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdeoxycholat) sollte dieser Impfstoff nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollte für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes entsprechende medizinische Behandlung und Beaufsichtigung gewährleistet sein.

Falls es die pandemische Situation zulässt, sollte die Impfung von Patienten mit einer schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung oder einer akuten Infektion aufgeschoben werden.

Pandemrix darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

Es gibt keine Daten zur subkutanen Verabreichung von Pandemrix. Daher muss der Arzt entscheiden, ob die Anwendung des Impfstoffes bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, gerechtfertigt ist und ob der mögliche Nutzen der Impfung das Risiko von Blutungen überwiegt.

Es liegen keine Daten zur Verabreichung von AS03-adjuvantierten Impfstoffen vor oder nach der Verabreichung von anderen Influenza-Impfstoffen zur prä-pandemischen oder pandemischen Anwendung vor.

Bei Patienten mit endogener oder iatrogener Immunsuppression kann die Immunantwort unzureichend sein.

Eine schützende Immunantwort wird möglicherweise nicht bei jedem Geimpften aufgebaut (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen sehr begrenzte Erfahrungen bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren und keine Erfahrungen bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren vor. Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, um eine Austauschbarkeit von Pandemrix mit anderen pandemischen H1N1-Impfstoffen zu belegen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Pandemrix mit anderen Impfstoffen vor. Falls jedoch die gleichzeitige Gabe eines anderen Impfstoffes in Erwägung gezogen wird, sollten die Impfstoffe an verschiedenen Körperstellen injiziert werden. Es ist zu beachten, dass Nebenwirkungen hierdurch verstärkt werden können.

Bei Personen unter immunsuppressiver Therapie ist die Immunantwort möglicherweise reduziert.

Nach der Impfung gegen Influenza können falsch positive Ergebnisse bei serologischen Untersuchungen mittels ELISA auf Antikörper gegen das humane Immundefizienzvirus-1 (HIV-1), das Hepatitis-C-Virus und insbesondere HTLV-1 erhalten werden. In diesen Fällen ist die Western-Blot-Methode negativ. Diese vorübergehend falsch positiven Ergebnisse könnten auf die IgM-Produktion als Antwort auf die Impfung zurückzuführen sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es sind zurzeit keine Daten zur Anwendung von Pandemrix in der Schwangerschaft verfügbar. Daten von schwangeren Frauen, die mit verschiedenen inaktivierten, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, weisen nicht auf Missbildungen oder fötale oder neonatale Toxizität hin.

Tierexperimentelle Studien mit Pandemrix zeigen keine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pandemrix in der Schwangerschaft kann, wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, unter Berücksichtigung der offiziellen Empfehlungen in Betracht gezogen werden.

Pandemrix kann stillenden Frauen verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

- Klinische Studien

Nebenwirkungen, die im Rahmen von klinischen Studien mit dem Muster-Impfstoff beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet (weitere Informationen über Muster-Impfstoffe siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene

In klinischen Studien wurden die folgenden Nebenwirkungshäufigkeiten bei ungefähr 5.000 Probanden im Alter von 18 Jahren und älter untersucht, die Impfstoffformulierungen mit mindestens 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) mit AS03 erhalten hatten.

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Lymphadenopathie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Parästhesie, Benommenheit, Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Gastrointestinale Symptome (wie Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautblutungen an der Injektionsstelle, verstärkte Schweißsekretion

Gelegentlich: Juckreiz, Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Verhärtung, Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Fieber, Mattigkeit

Häufig: Schüttelfrost, grippeähnliche Erkrankung, Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Wärme und Juckreiz)

Gelegentlich: Unwohlsein

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer klinischen Studie wurde die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren untersucht, die entweder eine ganze oder eine halbe Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 μg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten.

Die beobachtete Nebenwirkungshäufigkeit pro Dosis war in der Gruppe der Kinder, die die ganze Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 μg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten, höher als die in der Gruppe der Kinder, die die halbe Dosis erhalten hatten, mit Ausnahme von Rötung in der Altersgruppe der 6- bis 9-Jährigen. Die Häufigkeit pro Dosis der folgenden Nebenwirkungen war wie folgt:

Nebenwirkungen	3 bis 5 Jahre		6 bis 9 Jahre	
	Halbe Dosis	Ganze Dosis	Halbe Dosis	Ganze Dosis
Verhärtung	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Schmerzen	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%

Rötung	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Schwellung	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Fieber (>38°C)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
Fieber (>39°C)				
- Häufigkeit pro Dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Häufigkeit pro Person	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Schläfrigkeit	7,9%	13,4%	NA	NA
Reizbarkeit	7,9%	18,6%	NA	NA
Appetitlosigkeit	6,9%	16,5%	NA	NA
Schüttelfrost	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NA = nicht verfügbar

- Anwendungserfahrung nach der Markteinführung

Während der Anwendung nach der Markteinführung von inter pandemischen (saisonalen), trivalenten Impfstoffen wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentlich:

Allgemeine Hautreaktionen einschließlich Urtikaria.

Selten:

Neuralgie, Krampfanfälle, vorübergehende Thrombozytopenie.

Es wurde von allergischen Reaktionen berichtet, die in seltenen Fällen zum Schock führten.

Sehr selten:

Vaskulitis mit vorübergehend renaler Beteiligung.

Neurologische Erkrankungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.

Pandemrix enthält Thiomersal (eine quecksilberhaltige, organische Verbindung) als Konservierungsmittel. Daher können möglicherweise Sensibilisierungsreaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenza-Impfstoff, ATC-Code: J07BB02

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, regelmäßig bewerten, und falls erforderlich, wird diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit einem Muster-Impfstoff, der mit einem 2-Dosenschema verabreicht wurde, sowie mit einer vorläufigen Formulierung von Pandemrix (H1N1) nach der Verabreichung einer Einzeldosis bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren.

Muster-Impfstoffe enthalten Influenza-Antigene, die sich von denen der gegenwärtig zirkulierenden Influenzaviren unterscheiden. Diese Antigene können als „neuartige“ Antigene betrachtet werden und

simulieren eine Situation, in der die Zielpopulation für Impfungen immunologisch naiv ist. Die mit dem Muster-Impfstoff erhaltenen Daten werden eine Impfstrategie unterstützen, die wahrscheinlich für einen Pandemie-Impfstoff verwendet wird: Die Daten zur klinischen Immunogenität, Unbedenklichkeit und Reaktogenität, die mit dem Muster-Impfstoff erhalten wurden, sind für Pandemie-Impfstoffe relevant.

In klinischen Studien wurde die Immunogenität verschiedener Formulierungen von AS03-adjuvantierten- und nicht-adjuvantierten Impfstoffen (A/H5N1) bei Personen im Alter von 3 bis 9 Jahren, 18 bis 60 Jahren und über 60 Jahren untersucht (Impfschema: 0, 21 Tage). Die Mehrheit dieser Personen hatte vor der Impfung keine nachweisbaren Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörper gegen H5N1-Stämme.

Immunantwort auf eine vorläufige Formulierung von Pandemrix (H1N1) bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren

In einer klinischen Studie, in der die Immunogenität eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 5,25 µg Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like bei gesunden Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht wurde, waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like	
	21 Tage nach der 1. Dosis N=62	
Seroprotektionsrate ¹	98,4%	
Serokonversionsrate ²	98,4%	
Serokonversionsfaktor ³	41,4	

¹Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1:40$;

²Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1:40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

³Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (GMT) vor und nach der Impfung.

Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

In klinischen Studien, in denen die Immunogenität des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 untersucht wurde, waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004				
	Impfschema: 0, 21 Tage		Impfschema: 0, 6 Monate		
	21 Tage nach der 1. Dosis N=925	21 Tage nach der 2. Dosis N=924	21 Tage nach der 1. Dosis N=55	7 Tage nach der 2. Dosis N=47	21 Tage nach der 2. Dosis N=48
Seroprotektionsrate ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversionsrate ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1:40$;

²Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1:40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

³Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (GMT) vor und nach der Impfung.

Nach zwei Dosen, die im Abstand von 21 Tagen oder 6 Monaten verabreicht wurden, hatten 96,0% der Probanden einen 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antiköpertiter im Serum. 98-100% der Geimpften hatten einen Titer von mindestens 1:80.

Bei einer Nachbeobachtung von 50 Probanden, die zwei Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21 erhalten hatten, zeigte sich, dass an Tag 42 die Seroprotektionsrate 84% und an Tag 180 54% betrug. Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper titer im Serum von Tag 0 wurde bei 85,7 % der Geimpften an Tag 42 und bei 72 % der Geimpften an Tag 180 beobachtet.

Ältere (über 60 Jahre)

In einer anderen klinischen Studie erhielten 152 Probanden im Alter von über 60 Jahren (eingeteilt in Altersbereiche von 61-70 Jahre, 71-80 Jahre und über 80 Jahre) entweder eine einzelne oder die doppelte Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21. An Tag 42 waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004 (Tag 42)					
	61 bis 70 Jahre		71 bis 80 Jahre		>80 Jahre	
	Einzel-dosis N=91	Doppelte Dosis N=92	Einzel-dosis N=48	Doppelte Dosis N=43	Einzel-dosis N=13	Doppelte Dosis N=10
Seroprotektionsrate ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Serokonversionsrate 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

¹Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1:40$;

²Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1:40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

³Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (GMT) vor und nach der Impfung.

Obwohl nach der Verabreichung von zwei einzelnen Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) eine ausreichende Immunantwort an Tag 42 erreicht wurde, wurde nach der Verabreichung von zwei doppelten Dosen des Impfstoffes eine höhere Immunantwort beobachtet.

Sehr wenige Daten von seronegativen Probanden im Alter von über 80 Jahren (N=5) zeigten, dass nach der Verabreichung von zwei einzelnen Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) keine Seroprotektion erreicht wurde. Nach der Verabreichung von zwei doppelten Dosen des Impfstoffes betrug jedoch die Seroprotektionsrate 75% an Tag 42.

An Tag 180 betrug die Seroprotektionsrate 52,9% bei den Probanden über 60 Jahre, die zwei einzelne Dosen erhalten hatten, und 69,5% bei denen, die zwei doppelte Dosen an Tag 0 und 21 erhalten hatten.

Außerdem hatten 44,8% bzw. 56,1% der Probanden in den jeweiligen Dosierungsgruppen einen 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper titer im Serum von Tag 0 bis Tag 42. 96,6% bzw. 100% der Probanden hatten einen Titer von mindestens 1:80 an Tag 42.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer weiteren klinischen Studie erhielten Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren zwei Dosen von entweder einer ganzen (0,5 ml) oder einer halben Dosierung (0,25 ml) des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004

(H5N1) an Tag 0 und 21. An Tag 42 und 6 Monate nach der zweiten Dosis waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004							
	3 bis 5 Jahre				6 bis 9 Jahre			
	Tag 42		Tag 180		Tag 42		Tag 180	
	Halbe Dosis N = 49	Ganze Dosis N = 44	Halbe Dosis N = 50	Ganze Dosis N = 29	Halbe Dosis N = 43	Ganze Dosis N = 43	Halbe Dosis N = 44	Ganze Dosis N = 41
Seroprotektionsrate ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78,0%
Serokonversionsrate ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78,0%
Serokonversionsfaktor ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1:40$;

²Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1:40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

³Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) vor und nach der Impfung.

Die klinische Relevanz des Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titers $\geq 1:40$ bei Kindern ist nicht bekannt.

An Tag 42 waren die neutralisierende-Antikörperantworten wie folgt:

Neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004			
	21 Tage nach der 2. Dosis			
	3 bis 5 Jahre		6 bis 9 Jahre	
	Halbe Dosis N=47	Ganze Dosis N=42	Halbe Dosis N=42	Ganze Dosis N=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Serokonversionsrate ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹geometrischer Mitteliter;

²4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum;

³% an Probanden, die einen neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von mindestens 1:80 erreicht hatten.

Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

In einer klinischen Studie mit 140 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren, in der zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 μg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 an Tag 0 und 21 verabreicht wurden, waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005		
	Tag 21 N=140	Tag 42 N=140	Tag 180 N=138
Seroprotektionsrate ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Serokonversionsrate ²	45,7%	96,4%	48,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,7	95,3	5,2

¹Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1:40$;

²Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1:40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

³Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) vor und nach der Impfung.

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum wurde bei 79,2 % der Geimpften 21 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis, bei 95,8% der Geimpften 21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis und bei 87,5% der Geimpften 6 Monate nach Verabreichung der zweiten Dosis beobachtet.

In einer zweiten Studie erhielten 49 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 an Tag 0 und 21. An Tag 42 betrug die Serokonversionsrate für Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörper 98%. Die Seroprotektionsrate war 100% und der Serokonversionsfaktor betrug 88,6. Außerdem hatten alle Probanden neutralisierende Antikörpertiter von mindestens 1:80.

Kreuzreaktive Immunantwort, die durch einen AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) hervorgerufen wird

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

Nach der Verabreichung des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 waren die Anti-HA-Antikörperantworten gegen A/Indonesia/05/2005 wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005		
	Impfschema: 0, 21 Tage	Impfschema: 0, 6 Monate	
	21 Tage nach der 2. Dosis N=924	7 Tage nach der 2. Dosis N=47	21 Tage nach der 2. Dosis N=48
Seroprotektionsrate ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversionsrate ²	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversionsfaktor ³	4,9	12,9	18,5

¹Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1:40$;

²Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1:40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

³Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (GMT) vor und nach der Impfung.

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Indonesia/05/2005 wurde bei mehr als 90% der Geimpften nach zwei Dosen unabhängig vom Impfschema erreicht. Nach zwei Dosen, die im Abstand von 6 Monaten verabreicht wurden, hatten alle Probanden einen Antikörpertiter von mindestens 1:80.

In einer anderen Studie mit 50 Probanden betrug die Seroprotektionsraten (Anti-HA-Antikörper) 21 Tage nach der zweiten Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 20% gegen A/Indonesia/05/2005, 35% gegen A/Anhui/01/2005 und 60% gegen A/Turkey/Turkey/1/2005.

Ältere (über 60 Jahre)

Bei 152 Probanden im Alter von über 60 Jahren betrug die Seroprotektions- und Serokonversationsraten (Anti-HA-Antikörper) gegen A/Indonesia/5/2005 nach zwei Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 23% an Tag 42; der Serokonversionsfaktor war 2,7. Von den getesteten 87 Probanden erreichten 87% bzw. 67% einen neutralisierenden Antikörpertiter von mindestens 1:40 bzw. mindestens 1:80.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

Bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren bzw. 6 bis 9 Jahren, die zwei Dosen von entweder einer ganzen oder einer halben Dosierung des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin

vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten, war die Anti-HA-Antikörperantwort 42 Tage (N=179) sowie 6 Monate (N=164) nach der zweiten Impfung wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005							
	3 bis 5 Jahre				6 bis 9 Jahre			
	Tag 42		Tag 180		Tag 42		Tag 180	
	Halbe Dosis N = 49	Ganze Dosis N = 44	Halbe Dosis N = 50	Ganze Dosis N = 29	Halbe Dosis N = 43	Ganze Dosis N = 43	Halbe Dosis N = 44	Ganze Dosis N = 41
Seroprotektionsrate ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Serokonversionsrate 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

¹Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1:40$;

²Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1:40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

³Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (GMT) vor und nach der Impfung.

Außerdem blieb in der Gruppe der Kinder, die die halbe Dosis des Impfstoffes erhalten hatten, der Anteil an Personen mit neutralisierendem Antikörpertiter über 1:80 bis zu 12 Monate nach der ersten Dosis hoch: in der Gruppe der 3- bis 5-Jährigen 97,8% an Tag 42, 89,6% nach 6 Monaten und 87,2% nach 12 Monaten und in der Gruppe der 6- bis 9-Jährigen 97,6% an Tag 42, 90,0% nach 6 Monaten und 82,9% nach 12 Monaten.

Immunantwort, wenn eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 nach einer oder zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 verabreicht wird.

In einer klinischen Studie erhielten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin entweder vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 oder vom Stamm A/Indonesia/05/2005, nachdem sie 6 Monate zuvor eine oder zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 oder an Tag 0 und 21 zur Grundimmunisierung erhalten hatten. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen A/Vietnam 21 Tage nach Boosterung/Auffrischung mit A/Vietnam N=46		Immunantwort gegen A/Indonesia 21 Tage nach Boosterung/Auffrischung mit A/Indonesia N=49	
	Nach einer Dosis zur Grund- immunisierung	Nach zwei Dosen zur Grund- immunisierung	Nach einer Dosis zur Grund- immunisierung	Nach zwei Dosen zur Grund- immunisierung
	Seroprotektionsrate ¹	89,6%	91,3%	98,1%
Booster- Serokonversionsrate ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Boosterfaktor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1:40$;

²Booster-Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Booster-Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1:40$ hatten, oder vor der Booster-Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

³Boosterfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (GMT) vor und nach der Booster-Impfung.

Unabhängig davon, ob 6 Monate zuvor eine oder zwei Dosen zur Grundimmunisierung verabreicht wurden, betrug die Seroprotektionsrate gegen A/Indonesia $>80\%$ nach einer Dosis eines AS03-

adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004. Die Seroprotektionsrate gegen A/Vietnam war >90% nach einer Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005. Alle Probanden erreichten einen neutralisierenden Antikörpertiter von mindestens 1:80 gegen jeden der beiden Stämme, unabhängig vom Hämagglutinin-Typ im Impfstoff und der zuvor verabreichten Anzahl an Dosen.

In einer anderen klinischen Studie erhielten 39 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005, nachdem sie 14 Monate zuvor zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 und 21 erhalten hatten. Die Seroprotektionsrate gegen A/Indonesia betrug 21 Tage nach der Booster-Impfung 92% und 69,2% an Tag 180.

Informationen aus nicht-klinischen Studien

Die Fähigkeit, Schutz gegen homologe und heterologe Impfstämme hervorzurufen, wurde in tierexperimentellen Studien im Frettchen-Modell untersucht.

In jedem der Versuche wurden 4 Gruppen mit je 6 Frettchen intramuskulär mit einem AS03-adjuvantierten Impfstoff, der Hämagglutinin (HA) von H5N1/A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) enthielt, immunisiert. Im Versuch zur homologen Virenbelastung wurden Dosen von 15; 5; 1,7 oder 0,6 Mikrogramm HA getestet, im Versuch zur heterologen Virenbelastung wurden Dosen von 15; 7,5; 3,8 oder 1,75 Mikrogramm HA getestet. Die Kontrollgruppen bestanden aus Frettchen, die entweder mit dem Adjuvans allein, einem nicht-adjuvantierten Impfstoff (mit 15 Mikrogramm Hämagglutinin) oder Phosphat-gepufferter Salzlösung immunisiert wurden. Die Frettchen wurden an Tag 0 und Tag 21 geimpft und an Tag 49 intratracheal einer letalen Dosis von H5N1/A/Vietnam/1194/2004 oder dem heterologen Stamm A/Indonesia/5/2005 ausgesetzt. Von den Tieren, die adjuvantierten Impfstoff erhalten hatten, waren 87 % gegenüber der letalen homologen und 96 % gegenüber der letalen heterologen Virenbelastung geschützt. Im Vergleich zu den Kontrolltieren war die Ausscheidung von Viren in die oberen Atemwege bei den geimpften Tieren ebenfalls vermindert, wodurch das Risiko einer Virenübertragung als verringert angenommen werden kann. Sowohl in der Kontrollgruppe, in der nicht-adjuvantierte Impfstoff verabreicht wurde, als auch in der Kontrollgruppe, die das Adjuvans allein erhalten hatte, starben 3 bis 4 Tage nach der Virenbelastung alle Tiere oder mussten sich im Sterben befindend getötet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Einzel- und wiederholter Dosisgabe, lokaler Verträglichkeit, weiblicher Fertilität, embryo-fötaler und postnataler Toxizität (bis zum Ende der Stillzeit) mit dem Muster-Impfstoff unter Verwendung eines H5N1-Impfstammes deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Suspension:

Polysorbat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Natriummonohydrogenphosphat (Na_2HPO_4)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)
Kaliumchlorid (KCl)
Magnesiumchlorid (MgCl_2)
Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit Emulsion:

Natriumchlorid (NaCl)
Natriummonohydrogenphosphat (Na_2HPO_4)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)
Kaliumchlorid (KCl)
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvanzien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Mischen ist der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden zu verwenden. Die chemische und physikalische Stabilität wurde für den gemischten Impfstoff für 24 Stunden bei 25°C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält:

- Eine Packung mit 50 Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit 2,5 ml Suspension (10 x 0,25 ml-Dosen) mit Stopfen (Butylgummi).
- Zwei Packungen mit 25 Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit 2,5 ml Emulsion (10 x 0,25 ml-Dosen) mit Stopfen (Butylgummi).

Das Volumen nach dem Vermischen von 1 Durchstechflasche mit Suspension (2,5 ml) und 1 Durchstechflasche mit Emulsion (2,5 ml) entspricht 10 Dosen Impfstoff (5 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Pandemrix besteht aus zwei Behältnissen:

Suspension: Mehrdosen-Durchstechflasche, die das Antigen enthält.

Emulsion: Mehrdosen-Durchstechflasche, die das Adjuvans enthält.

Vor der Anwendung müssen die beiden Komponenten vermischt werden.

Anweisungen für das Vermischen und die Anwendung des Impfstoffes:

1. Vor dem Vermischen der beiden Komponenten sollten die Suspension und die Emulsion Raumtemperatur erreicht haben, geschüttelt werden und per Augenschein auf etwaige

- Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen untersucht werden. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
2. Der Impfstoff wird vermischt indem der Inhalt aus der Durchstechflasche mit der Emulsion mittels einer Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit der Suspension gegeben wird.
 3. Nach dem Hinzufügen der Emulsion zur Suspension sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche Emulsion. Falls Veränderungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
 4. Das Volumen von Pandemrix (5 ml) nach dem Vermischen entspricht 10 Dosen Impfstoff.
 5. Vor jeder Anwendung ist die Durchstechflasche zu schütteln.
 6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml wird mit einer Spritze zur Injektion entnommen.
 7. Die Nadel, die zur Entnahme verwendet wird, muss durch eine Nadel, die zur intramuskulären Injektion geeignet ist, ausgewechselt werden.
 8. Nach dem Vermischen muss der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwendet werden und darf nicht über 25°C gelagert werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/452/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.05.2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

GlaxoSmithKline Biologicals
Niederlassung von SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstraße 40
D-01069 Dresden
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgien

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Pandemrix kann nur vermarktet werden, wenn eine offizielle Bekanntmachung einer Influenza-Pandemie der WHO/EU vorliegt, unter der Voraussetzung, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Pandemrix den offiziell bekannt gegebenen Pandemievirusstamm berücksichtigt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten Maßnahmen zur Erleichterung der Identifizierung und Nachverfolgbarkeit des A/H1N1-Impfstoffes, der an den einzelnen Patienten verabreicht wird, vereinbaren, um so Anwendungsfehler zu minimieren und den Geimpften und Ärzten bei der Meldung von Nebenwirkungen zu helfen. Dies kann die Bereitstellung von Aufklebern mit aufgedrucktem Namen und Chargennummer des Impfstoffes mit jeder Impfstoffpackung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beinhalten.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten Mechanismen vereinbaren, um Patienten und Ärzten kontinuierlich Zugang zu den aktuellen Informationen bezüglich Pandemrix zu gewährleisten.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten vereinbaren, gezielte Kommunikationen an Ärzte mit folgenden Inhalten zur Verfügung zu stellen:
 - Die korrekte Herstellung des Impfstoffes vor der Anwendung.

- Unerwünschte Ereignisse, welche bevorzugt gemeldet werden sollten, d. h. tödliche und lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse, unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI).
- Die minimalen Angaben, welche bei Einzelfallberichten übermittelt werden sollen, um die Bewertung und Identifizierung des Impfstoffes, der an die einzelne Person verabreicht wurde, zu ermöglichen, einschließlich Name des Impfstoffes, Impfstoffhersteller und Chargennummer.
- Falls ein spezielles Meldesystem eingerichtet wird, wie Nebenwirkungen zu melden sind.
- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Staatliche Chargenfreigabe: Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG geänderte Fassung wird die staatliche Chargenfreigabe von einem staatlichen Labor oder einem zu diesem Zweck autorisierten Labor vorgenommen.

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, so wie in Version 3.4 (datiert vom 4. September 2009) beschrieben, vorgelegt in Modul 1.8.1 des Antrags auf Zulassung, etabliert und funktionsfähig ist, bevor das Produkt vermarktet wird und solange das vermarktete Produkt verwendet wird.

PSUR-Vorlagen während der Influenza-Pandemie:

Während einer pandemischen Situation wird die Häufigkeit der Einreichung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit (PSUR) gemäß Artikel 24 der Rechtsvorschrift (EC) Nr. 726/2004 für das Monitorieren des Nebenwirkungsprofils eines pandemischen Impfstoffes, für den innerhalb einer kurzen Zeit ein hoher Expositionsgrad erwartet wird, nicht ausreichend sein. Eine derartige Situation verlangt eine schnelle Bekanntgabe sicherheitsrelevanter Informationen, die die größten Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis während einer Pandemie haben können. Die sofortige Analyse der gesammelten sicherheitsrelevanten Informationen wird angesichts des Ausmaßes der Exposition sowohl für behördliche Entscheidungen als auch für den Schutz der zu impfenden Bevölkerung ausschlaggebend sein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll monatlich einen vereinfachten PSUR mit Zeitvorgaben, Format und Inhalt wie in dem Dokument CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMA/359381/2009) und allen nachfolgenden Aktualisierungen vorgegeben, einreichen.

Risiko Management Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan aufgeführten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, so wie in Version RMPv2 (datiert vom September 2009) des Risiko Management Plans (RMP), vorgelegt in Modul 1.8.2 des Antrags auf Zulassung, und allen weiteren Aktualisierungen des RMP, denen das CHMP zugestimmt hat, vereinbart, durchzuführen.

C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für die kontinuierliche Bewertung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

Klinisch	Der Inhaber der Genehmigung für das	
-----------------	-------------------------------------	--

	<p>Inverkehrbringen verpflichtet sich, Kurzberichte für folgende Studien bei Erwachsenen zur Verfügung zu stellen:</p> <p>Daten zur Sicherheit und Immunogenität:</p> <p>Studie D-Pan H1N1-021</p> <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, Daten zu neutralisierenden Antikörpern an Tag 21 aus der Studie D-Pan H1N1-021 zur Verfügung zu stellen</p> <p>Studie D-Pan H1N1-007 - post dose 1 - post dose 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-008 - post dose 1 - post dose 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-020 - post dose 1 - post dose 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-018 - post dose 1 - post dose 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-022</p> <p>Studie D-Pan H1N1-017</p>	<p>6. November 2009</p> <p>14. Oktober 2009</p> <p>14. Oktober 2009 4. Dezember 2009</p> <p>6. November 2009 5. Februar 2010</p> <p>4. Dezember 2009 5. Februar 2010</p> <p>6. November 2009 5. Februar 2010</p> <p>9. April 2010</p> <p>5. März 2010</p>
Klinisch	<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, Kurzberichte für folgende Studien bei Kindern zur Verfügung zu stellen:</p> <p>Daten zur Sicherheit und Immunogenität:</p> <p>Studie D-Pan H1N1-009 - post dose 1 (Daten zur halben Dosis) - post dose 2 (Daten zur halben Dosis) - post dose 1 (Daten zur ganzen Dosis) - post dose 2 (Daten zur ganzen Dosis) - post dose 2 (bereinigte Daten zur ganzen und halben Dosis)</p> <p>Studie D-Pan H1N1-010 - post dose 1 - post dose 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-023</p>	<p>6. November 2009 8. Januar 2010 4. Dezember 2009 8. Januar 2010 5. März 2010</p> <p>4. Dezember 2009 5. März 2010</p> <p>5. März 2010</p>

	Studie D-Pan H1N1-012	9. Juli 2010
Klinisch	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, das Protokoll und die Ergebnisse der Wirksamkeitsstudie einzureichen, die gemäß des Studienprotokolls veröffentlicht von der ECDC durchgeführt wurde.	Das Protokoll ist am 15. Oktober 2009 einzureichen. Die Ergebnisse sind innerhalb von 2 Wochen nach Verfügbarkeit zur Verfügung zu stellen.
Pharmakovigilanz	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird eine prospektive Kohortenstudie zur Arzneimittelsicherheit bei mindestens 9.000 Patienten in verschiedenen Altersgruppen, einschließlich immungeschwächte Personen, in Übereinstimmung mit dem Protokoll, das mit dem Risk Management Plan eingereicht wurde, durchführen. Es werden Observed-to-Expected-Analysen vorgenommen.	Interims- und Endergebnisse werden in Übereinstimmung mit dem Protokoll eingereicht.
Pharmakovigilanz	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die Details des Studiendesigns einzureichen und die Ergebnisse einer Studie in einem Schwangerschaftsregister zur Verfügung zu stellen	Die Details sind innerhalb eines Monats nach der Kommissionsentscheidung für die Variation einzureichen. Die Ergebnisse sind mit dem vereinfachten PSUR vorzulegen.
Pharmakovigilanz	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, auftretende Sicherheits- und Wirksamkeitsprobleme, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Impfstoffes beeinflussen, umgehend zu untersuchen.	Das Design zusätzlicher Studien für vorzunehmende Nutzen-Risiko-Bewertungen ist innerhalb eines Monats nach der Kommissionsentscheidung für die Variation mit der EMEA zu vereinbaren.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG, DIE 1 PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION UND
2 PACKUNGEN MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION ENTHÄLT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pandemrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Nach dem Vermischen enthält 1 Dosis (0,5 ml):

Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das ein Antigen enthält entsprechend:

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A) 3,75 Mikrogramm *

AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen, DL- α -Tocopherol und Polysorbat 80

* Hämagglutinin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Polysorbat 80
Octoxynol 10
Thiomersal
Natriumchlorid (NaCl)
Natriummonohydrogenphosphat (Na₂HPO₄)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)
Kaliumchlorid (KCl)
Magnesiumchlorid (MgCl₂)
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion

50 Durchstechflaschen: Suspension (Antigen)

50 Durchstechflaschen: Emulsion (Adjuvans)

Das Volumen nach dem Vermischen von 1 Durchstechflasche mit Suspension (2,5 ml) und 1 Durchstechflasche mit Emulsion (2,5 ml) entspricht **10 Dosen** Impfstoff (5 ml).

1 Dosis = 0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Suspension und die Emulsion sind vor der Anwendung zu mischen.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/452/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION (ANTIGEN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suspension zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Pandemrix
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das ein Antigen* entsprechend 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin pro Dosis enthält

*Antigen: A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Polysorbat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchlorid

Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Magnesiumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Antigen-Suspension zur Injektion

50 Durchstechflaschen: Suspension

2,5 ml pro Durchstechflasche

Nach dem Mischen mit der Adjuvans-Emulsion: **10 Dosen** mit jeweils 0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Suspension ist ausschließlich mit der Adjuvans-Emulsion vor der Anwendung zu mischen.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/452/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION (ADJUVANS)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Pandemrix

2. WIRKSTOFF(E)

Inhalt: AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen (10,69 Milligramm), DL- α -Tocopherol (11,86 Milligramm) und Polysorbat 80 (4,86 Milligramm)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Natriumchlorid
Natriummonohydrogenphosphat
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Adjuvans-Emulsion zur Injektion
25 Durchstechflaschen: Emulsion
2,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Emulsion ist ausschließlich mit der Antigen-Suspension vor der Anwendung zu mischen.

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/452/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT SUSPENSION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Antigen-Suspension für Pandemrix
Pandemischer Influenza-Impfstoff
A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A)
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Mit der Adjuvans-Emulsion vor der Anwendung zu mischen.

3. VERFALLDATUM

EXP:
Nach dem Mischen: Innerhalb von 24 Stunden verwenden und nicht über 25°C lagern.
Datum und Zeit des Vermischens:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml
Nach dem Mischen mit der Adjuvans-Emulsion: 10 Dosen mit jeweils 0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Lagerung bei 2°C bis 8°C. Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT EMULSION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Adjuvans-Emulsion für Pandemrix
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Mit der Antigen-Suspension vor der Anwendung zu mischen.

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Lagerung bei 2°C bis 8°C. Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Pandemrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion Pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

Aktuelle Informationen finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Pandemrix und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor Sie Pandemrix erhalten?
3. Wie wird Pandemrix gewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pandemrix aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. Was ist Pandemrix und wofür wird es angewendet?

Pandemrix ist ein Impfstoff zur Vorbeugung der pandemischen Influenza (Virus-Grippe).

Eine pandemische Grippe ist eine Art der Influenza, die in Abständen von einigen Jahrzehnten auftritt. Sie breitet sich schnell über die ganze Welt aus. Die Symptome (Krankheitszeichen) einer pandemischen Grippe sind denen einer einfachen Grippe ähnlich, können aber schwerwiegender sein.

Wird einer Person der Impfstoff verabreicht, wird das Immunsystem (das körpereigene Abwehrsystem) einen eigenen Schutz (Antikörper) gegen die krankheitsverursachenden Viren aufbauen. Keiner der Inhaltsstoffe des Impfstoffes kann eine Grippe verursachen.

2. Was müssen Sie beachten, bevor Sie Pandemrix erhalten?

Pandemrix darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie zuvor schon einmal eine plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion auf irgendeinen Bestandteil von Pandemrix (diese sind am Ende der vorliegenden Packungsbeilage aufgelistet) oder auf irgendeine der folgenden Substanzen, die in Spuren vorhanden sein können, hatten: Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat (Antibiotikum) oder Natriumdeoxycholat. Zeichen einer allergischen Reaktion können juckende Hautausschläge, Atemnot und Schwellung von Gesicht oder Zunge sein. In einer pandemischen Situation kann es angebracht sein, dass Sie den Impfstoff trotzdem erhalten, sofern für den Fall einer allergischen Reaktion eine geeignete medizinische Behandlung unverzüglich verfügbar ist.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor der Impfstoff angewendet wird.

Besondere Vorsicht vor Anwendung von Pandemrix ist erforderlich,

- wenn Sie zuvor schon einmal eine allergische Reaktion, die nicht plötzlich und lebensbedrohlich war, auf irgendeinen Bestandteil dieses Impfstoffes, auf Thiomersal, auf Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat (Antibiotikum) oder auf Natriumdeoxycholat hatten (siehe Abschnitt 6. Weitere Informationen),
- wenn Sie eine schwere Infektion mit Fieber (über 38°C) haben. Falls dies auf Sie zutrifft, wird die Impfung für gewöhnlich verschoben, bis Sie sich besser fühlen. Eine geringfügige Infektion wie z.B. eine Erkältung ist unproblematisch, Ihr Arzt wird Ihnen jedoch mitteilen, ob Sie mit Pandemrix geimpft werden können,
- wenn Sie Blutuntersuchungen zum Nachweis von bestimmten Virusinfektionen durchführen lassen. In den ersten paar Wochen nach der Impfung mit Pandemrix können die Testergebnisse nicht korrekt sein. Informieren Sie den Arzt, der bei Ihnen diese Blutuntersuchungen durchführen lässt, dass Sie vor kurzem eine Impfung mit Pandemrix erhalten haben.

In allen diesen Fällen, INFORMIEREN SIE IHREN ARZT ODER DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL, da eine Impfung nicht empfohlen sein kann oder verschoben werden muss.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine verstärkte Blutungsneigung haben oder leicht Blutergüsse bekommen.

Bei Anwendung von Pandemrix mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie vor kurzem einen anderen Impfstoff verabreicht bekommen haben.

Es gibt keine Informationen zur Verabreichung von Pandemrix mit anderen Impfstoffen. Falls eine gleichzeitige Verabreichung jedoch nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe in gegenüberliegende Extremitäten injiziert werden. Sie sollten wissen, dass in diesem Fall die Nebenwirkungen heftiger sein können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind/sein könnten oder planen, schwanger zu werden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie Pandemrix erhalten sollten. Der Impfstoff kann während der Stillzeit verabreicht werden.

Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der im Abschnitt 4. "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" genannten Nebenwirkungen können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Pandemrix

Dieser Impfstoff enthält Thiomersal als Konservierungsmittel. Möglicherweise kann bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Überempfindlichkeiten (Allergien) bekannt sind.

Dieser Impfstoff enthält pro Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg), d. h. er ist im Wesentlichen frei von Natrium und Kalium.

3. Wie wird Pandemrix angewendet?

Ihr Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal wird den Impfstoff gemäß offiziellen Empfehlungen verabreichen.

Der Impfstoff wird in einen Muskel injiziert (üblicherweise in den Oberarm).

Erwachsene einschließlich Ältere

Eine Impfstoffdosis (0,5 ml) wird verabreicht.

Eine zweite Dosis kann im Abstand von mindestens drei Wochen nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren

Wenn entschieden wird, dass Sie die Impfung benötigen, können Sie zwei Dosen à 0,5 ml des Impfstoffes, verabreicht im Abstand von mindestens drei Wochen, erhalten.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

Wenn entschieden wird, dass Ihr Kind die Impfung benötigt, kann es eine Dosis à 0,25 ml des Impfstoffes und im Abstand von mindestens drei Wochen eine zweite Dosis à 0,25 ml erhalten.

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren

Wenn entschieden wird, dass Ihr Kind die Impfung benötigt, kann es eine Dosis à 0,25 ml des Impfstoffes und im Abstand von mindestens drei Wochen eine zweite Dosis à 0,25 ml erhalten.

Kinder im Alter von unter 6 Monaten

Zurzeit wird eine Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Wenn Pandemrix als erste Impfdosis verabreicht wird, wird empfohlen, die Impfserie mit Pandemrix (und nicht mit einem anderen H1N1-Impfstoff) abzuschließen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Pandemrix Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nach der Impfung können allergische Reaktionen auftreten, die in seltenen Fällen zum Schock führen. Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.

In den klinischen Studien mit einem ähnlichen Impfstoff waren die meisten Nebenwirkungen mild und vorübergehend. Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen ähnlich denen von saisonalen Grippeimpfstoffen.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Geimpften)
- Häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Geimpften)
- Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 von 1.000 Geimpften)
- Selten (betrifft 1 bis 10 von 10.000 Geimpften)
- Sehr selten (betrifft weniger als 1 von 10.000 Geimpften)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Prüfungen mit Pandemrix bei Erwachsenen, einschließlich Älteren und bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren beobachtet:

Sehr häufig:

- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Injektionsstelle
- Fieber
- Muskel- und Gelenkschmerzen

Häufig:

- Wärme, Juckreiz oder Blutergüsse an der Injektionsstelle
- Verstärktes Schwitzen, Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome
- Lymphknotenschwellung an Nacken, Achsel oder Leiste

Gelegentlich:

- Kribbeln und Taubheit an Händen und Füßen
- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit
- Juckreiz, Hautausschlag
- Generelles Unwohlsein
- Schlaflosigkeit

Bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren trat Fieber häufiger auf, wenn Sie die Dosierung für Erwachsene (0,5 ml des Impfstoffes) erhalten haben, im Vergleich zur Verabreichung der halben Dosis für Erwachsene (0,25 ml des Impfstoffes). Außerdem trat Fieber häufiger bei Kindern im Alter von 6 bis 9 Jahren als bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren auf.

Diese Nebenwirkungen klingen gewöhnlich innerhalb von 1-2 Tagen nach der Impfung ohne Behandlung ab. Wenn sie bestehen bleiben, **KONTAKTIEREN SIE IHREN ARZT.**

Die folgenden Nebenwirkungen traten innerhalb von Tagen oder Wochen nach der Impfung mit den regelmäßig jedes Jahr verabreichten Grippeimpfstoffen auf. Diese Nebenwirkungen können auch mit Pandemrix auftreten.

Gelegentlich:

- Allgemeine Hautreaktionen einschließlich Urtikaria (Nesselsucht)

Selten:

- Allergische Reaktionen, die zu einem gefährlichen Blutdruckabfall führen, der unbehandelt zu einem Schock führen kann. Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.
- Krampfanfälle
- Heftig stechende und pochende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
- Niedrige Blutplättchenzahl, die zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann

Sehr selten:

- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße, was zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenbeschwerden führen kann)
- Neurologische Erkrankungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung des Zentralnervensystems), Neuritis (Entzündung von Nerven) und eine Art von Lähmung bekannt als Guillain-Barré-Syndrom.

Informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. Wie ist Pandemrix aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Bevor der Impfstoff vermischt wird:

Sie dürfen die Suspension und die Emulsion nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C- 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Nachdem der Impfstoff vermischt wurde:

Nach dem Mischen den Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwenden und nicht über 25°C lagern.

Der Impfstoff darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie der Impfstoff zu entsorgen ist, wenn Sie ihn nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. Weitere Informationen

Was Pandemrix enthält

- Wirkstoff:
Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das ein Antigen* enthält entsprechend:
A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A) 3,75 Mikrogramm** pro Dosis (0,5 ml)

*angezüchtet in Hühnereiern

**angegeben in Mikrogramm Hämagglutinin

Dieser Impfstoff entspricht der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem EU-Beschluss im Falle einer Pandemie.

- Adjuvans:
Der Impfstoff enthält ein so genanntes Adjuvans (AS03), um eine bessere Immunantwort anzuregen. Dieses Adjuvans enthält Squalen (10,69 Milligramm), DL- α -Tocopherol (11,86 Milligramm) und Polysorbat 80 (4,86 Milligramm).
- Sonstige Bestandteile:
Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 80, Octoxynol 10, Thiomersal, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid und Wasser für Injektionszwecke

Wie Pandemrix aussieht und Inhalt der Packung

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion

Die Suspension ist eine farblose, leicht opaleszente Flüssigkeit.

Die Emulsion ist eine weißliche, homogene Flüssigkeit.

Vor der Anwendung müssen die beiden Komponenten vermischt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche Emulsion.

Eine Packung Pandemrix besteht aus:

- einer Packung mit 50 Durchstechflaschen mit jeweils 2,5 ml Suspension (Antigen) für 10 Dosen
- zwei Packungen mit 25 Durchstechflaschen mit jeweils 2,5 ml Emulsion (Adjuvans) für 10 Dosen

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgien

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Pandemrix wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, regelmäßig bewerten, und falls erforderlich, wird diese Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Pandemrix besteht aus zwei Behältnissen:

Suspension: Mehrdosenbehältnis, das das Antigen enthält.

Emulsion: Mehrdosenbehältnis, das das Adjuvans enthält.

Vor der Anwendung müssen die beiden Komponenten vermischt werden.

Anweisungen für das Vermischen und die Anwendung des Impfstoffes:

1. Vor dem Vermischen der beiden Komponenten sollten die Suspension und die Emulsion Raumtemperatur erreicht haben, geschüttelt werden und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen untersucht werden. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
2. Der Impfstoff wird vermischt, indem der Inhalt aus der Durchstechflasche mit der Emulsion (Adjuvans) mittels einer Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit der Suspension (Antigen) gegeben wird.
3. Nach dem Hinzufügen der Emulsion zur Suspension sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche Emulsion. Falls Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

4. Das Volumen von Pandemrix nach dem Vermischen (5 ml) entspricht 10 Dosen Impfstoff.
5. Vor jeder Anwendung ist die Durchstechflasche zu schütteln.
6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml wird mit einer Spritze zur Injektion entnommen.
7. Die Nadel, die zur Entnahme verwendet wird, muss durch eine Nadel, die zur intramuskulären Injektion geeignet ist, ausgewechselt werden.
8. Nach dem Vermischen muss der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwendet werden und darf nicht über 25°C gelagert werden.

Der Impfstoff darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu entsorgen.