

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pandemrix®, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion
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/07/2009

(H1N1)-ähnlicher Stamm

NYMC X-179A 3,75 Mikrogramm**

* angezüchtet in Hühnereiern

** Hämagglutinin

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 verursacht durch das A (H1N1)v 2009-Virus (siehe Abschnitt 4.4).

Pandemrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen berücksichtigen Sicherheits- und Immunogenitätsdaten aus klinischen Studien bei gesunden Personen.

Einzelheiten siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

Es sind keine Daten zur Anwendung bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten verfügbar.

Erwachsene im Alter von über 18 Jahren
1 Dosis von 0,5 ml an einem vereinbarten Termin.

Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Dosis Pandemrix (H1N1)v erhoben wurden, weisen darauf hin, dass eine Einzeldosis ausreichend sein kann.

Wenn eine zweite Impfstoffdosis verabreicht wird, sollte zwischen der ersten und der

zweiten Dosis ein Abstand von mindestens drei Wochen eingehalten werden.

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren

Die Dosierung kann entsprechend der Dosierungsempfehlung für Erwachsene erfolgen.

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren
1 Dosis von 0,25 ml an einem vereinbarten Termin.

Es gibt eine weitere Immunantwort, wenn eine zweite Dosis von 0,25 ml im Abstand von 3 Wochen verabreicht wird.

Bei der Gabe einer zweiten Dosis sollten die Informationen in den Abschnitten 4.4, 4.8 und 5.1 berücksichtigt werden.

Kinder im Alter von unter 6 Monaten

Zurzeit wird eine Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, dass die Personen, die bereits eine Dosis Pandemrix erhalten haben, die komplette Impferie mit Pandemrix abschließen sollten (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).

Die Impfung von Personen mit einer schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung oder einer akuten Infektion sollte aufgeschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist zu erwarten, dass der Impfstoff nur gegen Influenza verursacht durch A/California/07/2009 (H1N1)v-ähnliche Virusstämme schützen kann.

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.

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 kontra-

indiziert ist, gerechtfertigt ist und ob der mögliche Nutzen der Impfung das Risiko von Blutungen überwiegt.

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 sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität aus klinischen Studien mit Pandemrix (H1N1)v bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten verfügbar. Eine Impfung in dieser Altersgruppe wird nicht empfohlen.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten (N=51), die zwei Dosen von 0,25 ml (die Hälfte der Dosis für Erwachsene) im Abstand von 3 Wochen erhalten hatten, gab es nach der zweiten Dosis eine Erhöhung in den Häufigkeiten von Reaktionen an der Injektionsstelle und Allgemeinsymptomen (siehe Abschnitt 4.8). Insbesondere die Häufigkeiten von Fieber (axillare Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$) waren nach der zweiten Dosis deutlich erhöht. Daher wird empfohlen, bei jungen Kindern (d. h. bei Kindern im Alter von bis zu ca. 6 Jahren) nach jeder Pandemrix-Dosis die Temperatur zu überwachen und Maßnahmen zur Senkung des Fiebers einzuleiten (beispielsweise scheint die Verabreichung von antipyretischen Arzneimitteln klinisch notwendig zu sein).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten nach der gleichzeitigen Verabreichung von Pandemrix (H1N1)v mit einem nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoff (Influsplit SSW, ein Spaltimpfstoff) bei gesunden Erwachsenen im Alter von über 60 Jahren zeigen keine signifikante Beeinflussung der Immunantwort auf Pandemrix (H1N1)v. Die Immunantwort auf Influsplit SSW war zufrieden stellend.

Die gleichzeitige Gabe war nicht mit höheren Häufigkeiten von lokalen oder systemischen Reaktionen im Vergleich zur Verabreichung von Pandemrix allein assoziiert.

Die Daten zeigen daher, dass Pandemrix gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoffen (in gegenüberliegende Gliedmaßen) verabreicht werden kann.

Daten nach der Verabreichung einer Dosis Pandemrix (H1N1)v drei Wochen nach der Verabreichung eines nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoffes (Influsplit SSW, ein Spaltimpfstoff) bei gesunden Erwachsenen im Alter von über 60 Jahren zeigen keine signifikante Beeinflussung der Immunantwort auf Pandemrix (H1N1)v. Die Daten zeigen daher, dass Pandemrix drei Wochen nach der Verabreichung von nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoffen verabreicht werden kann.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Pandemrix mit anderen Impfstoffen vor.

Falls die gleichzeitige Gabe eines anderen Impfstoffes in Erwägung gezogen wird, sollten die Impfstoffe an verschiedenen Gliedmaßen 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 positive Ergebnisse könnten auf die IgM-Produktion als Antwort auf die Impfung zurückzuführen sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangere Frauen in jedem Schwangerschaftstrimester erhielten Pandemrix. Es liegen zurzeit nur begrenzte Informationen zu Schwangerschaftsausgängen von schätzungsweise über 200.000 Frauen vor, die während der Schwangerschaft geimpft wurden. In einer prospektiven klinischen Studie gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Schwangerschaftsausgängen bei über 100 Schwangeren.

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

Daten von schwangeren Frauen, die mit verschiedenen inaktivierten, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, weisen nicht auf Missbildungen oder fötale oder neonatale Toxizität hin.

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

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

In klinischen Studien wurden die Häufigkeiten der unten aufgeführten Nebenwirkungen bei ungefähr 5.000 Probanden im Alter von 18 Jahren und älter untersucht, die Impfstoffformulierungen mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten.

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, verstärktes Schwitzen
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

Weitere Reaktogenitätsdaten liegen vor aus klinischen Studien bei gesunden Personen aus unterschiedlichen Altersgruppen ab einem Alter von 6 Monaten, die Pandemrix (H1N1)v erhalten hatten. Folgende Daten sind verfügbar:

Erwachsene

In einer klinischen Studie wurde die Reaktogenität von Pandemrix (H1N1)v bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren (N=120) und im Alter von über 60 Jahren (N=120) untersucht, die entweder eine oder zwei Dosen des Impfstoffes erhalten hatten. Die Nebenwirkungshäufigkeiten waren ähnlich zwischen den beiden Altersgruppen, mit Ausnahme von Rötung

(häufiger bei Personen im Alter von über 60 Jahren) sowie Schüttelfrost und Schwitzen (häufiger bei Personen im Alter von 18 bis 60 Jahren). Bei den Personen im Alter von 18 bis 60 Jahren wurde kein Anstieg der Reaktogenität nach der zweiten Dosis im Vergleich zur ersten Dosis beobachtet. Bei den Personen im Alter von über 60 Jahren wurde Arthralgie nach der zweiten Dosis häufiger berichtet.

In einer weiteren klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht wurde, die zwei 0,5 ml-Dosen Pandemrix (H1N1)v im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, traten nach der zweiten Dosis die meisten der abgefragten Allgemeinsymptome (wie Mattigkeit, Kopfschmerzen, Arthralgie, Schüttelfrost, Schwitzen und Fieber) mit höherer Häufigkeit als nach der ersten Dosis auf.

Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren

In klinischen Studien, in denen die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht wurde, die entweder zwei 0,5 ml-Dosen (Erwachsenendosis) oder zwei 0,25 ml-Dosen (halbe Erwachsenenendosis) Pandemrix (H1N1)v im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, waren die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen pro Dosis wie in der Tabelle 1 gezeigt.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In klinischen Studien, in denen die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren untersucht wurde, die entweder zwei 0,25 ml-Dosen (halbe Erwachsenenendosis) oder zwei 0,5 ml-Dosen (Erwachsenendosis) Pandemrix (H1N1)v im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, waren die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen pro Dosis wie in der Tabelle 2 auf Seite 3 gezeigt.

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten untersucht wurde, die entweder zwei 0,25 ml-Dosen (halbe Erwachsenenendosis)

Tabelle 1

| Nebenwirkungen | 10 – 17 Jahre | | | |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Halbe Erwachsenenendosis | | Erwachsenendosis | |
| | Nach der 1. Dosis N = 118 | Nach der 2. Dosis N = 117 | Nach der 1. Dosis N = 98 | Nach der 2. Dosis N = 93 |
| Schmerzen | 73,7% | 68,4% | 92,9% | 96,8% |
| Rötung | 22,9% | 31,6% | 21,4% | 28,0% |
| Schwellung | 30,5% | 25,6% | 41,8% | 53,8% |
| Schüttelfrost | 20,3% | 16,2% | 14,3% | 26,9% |
| Schwitzen | 7,6% | 6,8% | 5,1% | 7,5% |
| Fieber > 38 °C | 1,7% | 5,1% | 3,1% | 9,7% |
| Fieber > 39 °C | 1,7% | 1,7% | 0,0% | 1,1% |
| Arthralgie | 9,3% | 15,4% | 26,5% | 34,4% |
| Myalgie | 22,0% | 23,1% | 34,7% | 47,3% |
| Mattigkeit | 28,0% | 27,4% | 40,8% | 51,6% |
| Gastrointestinale Symptome | 11,0% | 12,0% | 6,1% | 6,5% |
| Kopfschmerzen | 35,6% | 35,0% | 41,8% | 53,8% |

Tabelle 2

| Nebenwirkungen | 3 bis 5 Jahre | | | | 6 bis 9 Jahre | | | |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Halbe Erwachsenenendosis | | Erwachsenendosis | | Halbe Erwachsenenendosis | | Erwachsenendosis | |
| | Nach der 1. Dosis N = 60 | Nach der 2. Dosis N = 56 | Nach der 1. Dosis N = 53 | Nach der 2. Dosis N = 52 | Nach der 1. Dosis N = 65 | Nach der 2. Dosis N = 63 | Nach der 1. Dosis N = 57 | Nach der 2. Dosis N = 57 |
| Schmerzen | 60,0% | 55,4% | 75,5% | 84,6% | 63,1% | 65,1% | 94,7% | 96,5% |
| Rötung | 26,7% | 41,1% | 28,3% | 34,6% | 23,1% | 33,3% | 24,6% | 33,3% |
| Schwellung | 21,7% | 28,6% | 34,0% | 30,8% | 23,1% | 25,4% | 28,1% | 45,6% |
| Schüttelfrost | 13,3% | 7,1% | 3,8% | 9,6% | 10,8% | 6,3% | 7,0% | 22,8% |
| Schwitzen | 10,0% | 5,4% | 1,9% | 7,7% | 6,2% | 7,9% | 1,8% | 7,0% |
| Fieber > 38 °C | 10,0% | 14,3% | 5,7% | 32,6% | 4,6% | 6,4% | 1,8% | 12,3% |
| Fieber > 39 °C | 1,7% | 5,4% | 0,0% | 3,8% | 0,0% | 3,2% | 0,0% | 1,8% |
| Diarrhoe | 5,0% | 5,4% | 1,9% | 5,8% | NA | NA | NA | NA |
| Schläfrigkeit | 23,3% | 17,9% | 15,1% | 28,8% | NA | NA | NA | NA |
| Reizbarkeit | 20,0% | 26,8% | 18,9% | 26,9% | NA | NA | NA | NA |
| Appetitlosigkeit | 20,0% | 17,9% | 15,1% | 32,7% | NA | NA | NA | NA |
| Arthralgie | NA | NA | NA | NA | 15,4% | 14,3% | 14,0% | 22,8% |
| Myalgie | NA | NA | NA | NA | 16,9% | 17,5% | 22,8% | 28,1% |
| Mattigkeit | NA | NA | NA | NA | 27,7% | 20,6% | 35,1% | 49,1% |
| Gastrointestinale Symptome | NA | NA | NA | NA | 13,8% | 7,9% | 15,8% | 14,0% |
| Kopfschmerzen | NA | NA | NA | NA | 21,5% | 20,6% | 42,1% | 45,6% |

NA = nicht verfügbar

oder zwei 0,5 ml-Dosen (Erwachsenendosis) Pandemrix (H1N1)v im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, wurde nach der zweiten Dosis ein erhöhtes Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle und von Allgemeinsymptomen im Vergleich zur ersten Dosis beobachtet, insbesondere bei den Häufigkeiten von Fieber (> 38 °C axillar gemessen). Die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen pro Dosis waren wie in der Tabelle 3 gezeigt.

- Anwendungserfahrung nach der Markteinführung

Pandemrix (H1N1)v

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung nach der Markteinführung von Pandemrix (H1N1)v berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaxie, allergische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems
Fieberkrämpfe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Angioödem, allgemeine Hautreaktionen, Urtikaria

Trivalente, saisonale Influenza-Impfstoffe

Während der Anwendung nach der Markteinführung von trivalenten, saisonalen Impfstoffen wurden folgende weitere Nebenwirkungen berichtet:

Selten:

Neuralgie, vorübergehende Thrombozytopenie.

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.

Immunantwort auf Pandemrix (H1N1)v

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

In zwei klinischen Studien wurde die Immunogenität von Pandemrix bei gesunden Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht. Alle Personen erhielten 2 Dosen von 0,5 ml im Abstand von 21 Tagen, mit Ausnahme von Studie D-Pan H1N1-008, in der die Hälfte der Probanden nur eine Dosis von 0,5 ml erhielten. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren wie folgt:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

Ältere (über 60 Jahre)

Die Anti-HA-Antikörperantworten bei gesunden Probanden im Alter von über 60 Jahren, die entweder eine oder zwei Dosen von 0,5 ml im Abstand von 21 Tagen erhalten haben, waren wie folgt:

Siehe Tabellen 5 und 6 auf Seite 4

Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren

In zwei klinischen Studien wurde die Verabreichung einer halben Erwachsenenendosis

Tabelle 3

| Nebenwirkungen | Halbe Erwachsenenendosis | | Erwachsenendosis | |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Nach der 1. Dosis N = 104 | Nach der 2. Dosis N = 104 | Nach der 1. Dosis N = 53 | Nach der 2. Dosis N = 52 |
| Schmerzen | 35,6% | 41,3% | 58,5% | 51,9% |
| Rötung | 18,3% | 32,7% | 32,1% | 44,2% |
| Schwellung | 11,5% | 28,8% | 20,8% | 32,7% |
| Fieber (> 38 °C) axillar gemessen | 6,8% | 41,4% | 7,6% | 46,1% |
| Fieber (> 39 °C) axillar gemessen | 1,0% | 2,9% | 1,9% | 17,3% |
| Schläfrigkeit | 16,3% | 33,7% | 20,8% | 42,3% |
| Reizbarkeit | 26,9% | 43,3% | 22,6% | 51,9% |
| Appetitlosigkeit | 17,3% | 39,4% | 20,8% | 50,0% |

Tabelle 4

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | | | | | |
|------------------------------------|--|--|---|--|--|--|---|--|
| | D-Pan H1N1-007 | | | | D-Pan H1N1-008 | | | |
| | 21 Tage nach der 1. Dosis | | 21 Tage nach der 2. Dosis | | 21 Tage nach der 1. Dosis | | 21 Tage nach der 2. Dosis | |
| | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=60 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=37 [95% KI] | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=59 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=37 [95% KI] | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=120 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=76 [95% KI] | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=66 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=42 [95% KI] |
| Seroprotektionsrate ¹ | 100% [94,0; 100] | 100% [90,5; 100] | 100% [93,9; 100] | 100% [90,5; 100] | 97,5% [92,9; 99,5] | 96,1% [88,9; 99,2] | 100% [94,6; 100] | 100% [91,6; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 98,3% [91,1; 100] | 100% [90,5; 100] | 98,3% [90,9; 100] | 100% [90,5; 100] | 95,0% [89,4; 98,1] | 96,1% [88,9; 99,2] | 98,5% [91,8; 100] | 100% [91,6; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 38,1 | 47,0 | 72,9 | 113,3 | 42,15 [33,43; 53,16] | 50,73 [37,84; 68,02] | 69,7 [53,79; 90,32] | 105,9 [81,81; 137,08] |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

Tabelle 5

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | | | | | |
|------------------------------------|--|--|---|--|---|--|---|--|
| | 61 bis 70 Jahre | | | | 71 bis 80 Jahre | | | |
| | 21 Tage nach der 1. Dosis | | 21 Tage nach der 2. Dosis | | 21 Tage nach der 1. Dosis | | 21 Tage nach der 2. Dosis | |
| | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=75 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=43 [95% KI] | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=40 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=23 [95% KI] | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=40 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=23 [95% KI] | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=24 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=15 [95% KI] |
| Seroprotektionsrate ¹ | 88,0% [78,4; 94,4] | 81,4% [66,6; 91,6] | 97,5% [86,8; 99,9] | 95,7% [78,1; 99,9] | 87,5% [73,2; 95,8] | 82,6% [61,2; 95,0] | 100,0% [85,8; 100] | 100% [78,2; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 80,0% [69,2; 88,4] | 81,4% [66,6; 91,6] | 95,0% [83,1; 99,4] | 95,7% [78,1; 99,9] | 77,5% [61,5; 89,2] | 82,6% [61,2; 95,0] | 91,7% [73,0; 99,0] | 100% [78,2; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 13,5 [10,3; 17,7] | 20,3 [13,94; 28,78] | 37,45 [25,29; 55,46] | 62,06 [42,62; 90,37] | 13,5 [8,6; 21,1] | 20,67 [11,58; 36,88] | 28,95 [17,02; 49,23] | 50,82 [32,97; 78,35] |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

Tabelle 6

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | |
|------------------------------------|--|---|--|---|
| | >80 Jahre | | | |
| | 21 Tage nach der 1. Dosis | | 21 Tage nach der 2. Dosis | |
| | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=5 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=3 [95% KI] | Insgesamt eingeschlossene Probanden N=3 [95% KI] | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=1 [95% KI] |
| Seroprotektionsrate ¹ | 80,0% [28,4; 99,5] | 66,7% [9,4; 99,2] | 100% [29,2; 100] | 100% [2,5; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 80,0% [28,4; 99,5] | 66,7% [9,4; 99,2] | 100% [29,2; 100] | 100% [2,5; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 18,4 [4,3; 78,1] | 17,95 [0,55; 582,25] | 25,49 [0,99; 654,60] | 64,0 |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

(0,25 ml) und einer ganzen Erwachsenenendosis (0,5 ml) Pandemrix bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren 21 Tage nach der ersten und nach der zweiten Dosis wie folgt:

Siehe Tabelle 7 auf Seite 5

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer klinischen Studie, in der Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren zwei 0,25 ml-Dosen (halbe Erwachsenenendosis) oder zwei 0,5 ml-Dosen (Erwachsenendosis) Pandemrix erhielten, waren die Anti-HA-Antikörperantworten 21 Tage nach der ersten und nach der zweiten Dosis wie folgt:

Siehe Tabellen 8 und 9 auf Seite 5

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

In einer klinischen Studie bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten (eingeteilt in Altersbereiche von 6–11 Monate, 12–23 Monate und 24–35 Monate) waren die Anti-HA-Antikörperantworten 21 Tage nach der ersten und nach der zweiten halben Erwachsenenendosis (d. h. 0,25 ml) oder

Tabelle 7

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | | | | | |
|------------------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|
| | Halbe Dosis | | | | Ganze Dosis | | | |
| | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | |
| | [95% KI] | | [95% KI] | | [95% KI] | | [95% KI] | |
| | Nach der 1. Dosis N = 54 | Nach der 2. Dosis N = 54 | Nach der 1. Dosis N = 37 | Nach der 2. Dosis N = 37 | Nach der 1. Dosis N = 92 | Nach der 2. Dosis N = 88 | Nach der 1. Dosis N = 59 | Nach der 2. Dosis N = 57 |
| Seroprotektionsrate ¹ | 98,1% [90,1; 100] | 100% [93,4; 100] | 97,3% [85,8; 99,9] | 100% [90,5; 100] | 100% [96,1; 100] | 100% [95,9; 100] | 100% [93,9; 100] | 100% [93,7; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 96,3% [87,3; 99,5] | 98,1% [90,1; 100] | 97,3% [85,8; 99,9] | 100% [90,5; 100] | 96,7% [90,8; 99,3] | 96,6% [90,4; 99,3] | 100% [93,9; 100] | 100% [93,7; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 48,29 [35,64; 65,42] | 107,74 [76,64; 151,45] | 67,7 [49,21; 93,05] | 187,92 [150,67; 234,38] | 72,2 [57,2; 91,2] | 139,1 [105,7; 183,1] | 99,4 [81,0; 122,1] | 249,8 [212,9; 293,2] |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

⁴ Gemäß dem Protokoll.

Tabelle 8

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | | | |
|------------------------------------|--|----------------------------|--|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| | 3 bis 5 Jahre | | | | | |
| | Halbe Erwachsenenendosis | | | | Erwachsenendosis ⁵ | |
| | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | | Gesamte Probanden ⁴ | |
| N = 28 [95% KI] | | N = 26 [95% KI] | | N = 51 [95% KI] | | |
| | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis |
| Seroprotektionsrate ¹ | 100% [87,7; 100] | 100% [87,7; 100] | 100% [86,8; 100] | 100% [86,8; 100] | 100% [93,0; 100] | 100% [93,0; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 100% [87,7; 100] | 100% [87,7; 100] | 100% [86,8; 100] | 100% [86,8; 100] | 100% [93,0; 100] | 100% [93,0; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 33,62 [26,25; 43,05] | 237,68 [175,28; 322,29] | 36,55 [29,01; 46,06] | 277,31 [223,81; 343,59] | 49,1 [41,9; 57,6] | 384,9 [336,4; 440,3] |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

⁴ Gemäß dem Protokoll;

⁵ Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ.

Tabelle 9

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | | | | | |
|------------------------------------|--|----------------------------|--|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| | 6 bis 9 Jahre | | | | | | | |
| | Halbe Erwachsenenendosis | | | | Erwachsenendosis | | | |
| | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | |
| N = 30 [95% KI] | | N = 29 [95% KI] | | N = 55 [95% KI] | | N = 48 [95% KI] | | |
| | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis |
| Seroprotektionsrate ¹ | 100% [88,4; 100] | 100% [88,4; 100] | 100% [88,1; 100] | 100% [88,1; 100] | 100% [93,5; 100] | 100% [93,5; 100] | 100% [92,6; 100] | 100% [92,6; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 100% [88,4; 100] | 100% [88,4; 100] | 100% [88,1; 100] | 100% [88,1; 100] | 100% [93,5; 100] | 100% [93,5; 100] | 100% [92,6; 100] | 100% [92,6; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 36,33 [27,96; 47,22] | 185,25 [142,09; 241,52] | 37,7 [28,68; 48,71] | 196,81 [154,32; 251,00] | 59,0 [48,3; 72,0] | 225,7 [182,7; 278,2] | 61,7 [49,9; 76,3] | 283,2 [246,0; 326,0] |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

⁴ Gemäß dem Protokoll.

Erwachsenendosis (d. h. 0,5 ml) Pandemrix wie folgt:

Siehe Tabellen 10 und 11 und Tabelle 12 auf Seite 7

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

Die Analyse einer Untergruppe von 36 Probanden im Alter von 6 bis 35 Monaten zeigte, dass 21 Tage nach der ersten Dosis 80,6% einen 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper im Serum hatten (86,7% bei 12 Probanden im Alter von 6 bis 11 Monaten, 91,7% bei 12 Probanden im Alter von 12 bis 23 Monaten und 83,3% bei 12 Probanden im Alter von 24 bis 35 Monaten).

Informationen aus nicht-klinischen Studien

Die Fähigkeit, Schutz gegen homologe und heterologe Impfstämme hervorzurufen, wur-

de 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-adjuvantierter 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.

Weitere Informationen sind aus Studien mit einem Impfstoff mit einer ähnlichen Zusammensetzung wie Pandemrix verfügbar, der ein Antigen aus H5N1-Viren enthält. Näheres finden Sie in der Produktinformation vom pandemischen Influenza-

Tabelle 10

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | | | | | |
|------------------------------------|--|----------------------------|--|-------------------------|--------------------------------|----------------------------|--|-------------------------|
| | 6 bis 11 Monate | | | | | | | |
| | Halbe Erwachsenenendosis | | | | Erwachsenendosis | | | |
| | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | |
| | [95% KI] | | [95% KI] | | [95% KI] | | [95% KI] | |
| Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | |
| N = 34 | N = 32 | N = 30 | N = 28 | N = 15 | N = 15 | N = 14 | N = 14 | |
| Seroprotektionsrate ¹ | 100% [89,7; 100] | 100% [89,1; 100] | 100% [88,4; 100] | 100% [87,7; 100] | 100% [78,2; 100] | 100% [78,2; 100] | 100% [76,8; 100] | 100% [76,8; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 97,1% [84,7; 99,9] | 100% [89,1; 100] | 100% [88,4; 100] | 100% [87,7; 100] | 100% [78,2; 100] | 100% [78,2; 100] | 100% [76,8; 100] | 100% [76,8; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 48,12 [34,34; 67,42] | 276,14 [164,23; 455,99] | 64,0 [52,3; 78,3] | 441,3 [365,7; 532,6] | 46,29 [38,83; 59,80] | 370,48 [217,97; 629,69] | 49,9 [40,3; 61,9] | 452,4 [322,4; 634,6] |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

⁴ Gemäß dem Protokoll.

Tabelle 11

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | | | | | |
|------------------------------------|--|----------------------------|--|-------------------------|--------------------------------|----------------------------|--|-------------------------|
| | 12 bis 23 Monate | | | | | | | |
| | Halbe Erwachsenenendosis | | | | Erwachsenendosis | | | |
| | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | | Gesamte Probanden ⁴ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | |
| | [95% KI] | | [95% KI] | | [95% KI] | | [95% KI] | |
| Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | |
| N = 34 | N = 32 | N = 33 | N = 31 | N = 16 | N = 17 | N = 15 | N = 16 | |
| Seroprotektionsrate ¹ | 100% [89,7; 100] | 100% [89,1; 100] | 100% [89,4; 100] | 100% [88,8; 100] | 100% [79,4; 100] | 100% [80,5; 100] | 100% [78,2; 100] | 100% [79,4; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 100% [89,7; 100] | 100% [89,1; 100] | 100% [89,4; 100] | 100% [88,8; 100] | 100% [79,4; 100] | 100% [80,5; 100] | 100% [78,2; 100] | 100% [79,4; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 63,37 [48,13; 83,43] | 386,45 [308,54; 484,02] | 66,7 [51,4; 86,7] | 404,8 [327,8; 500,0] | 64,06 [38,55; 106,44] | 472,16 [343,74; 648,57] | 75,3 [50,3; 112,5] | 523,2 [408,5; 670,1] |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

⁴ Gemäß dem Protokoll.

Tabelle 12

| Anti-HA-Antikörper | Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like | | | | | |
|------------------------------------|--|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|--|-------------------------|
| | 24 bis 35 Monate | | | | | |
| | Halbe Erwachsenendosis ⁴ | | | Erwachsenendosis | | |
| | Gesamte Probanden ⁵ | | Gesamte Probanden ⁵ | | Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren | |
| | [95% KI] | | [95% KI] | | [95% KI] | |
| | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis | Nach der 1. Dosis | Nach der 2. Dosis |
| | N = 33 | N = 33 | N = 16 | N = 16 | N = 12 | N = 12 |
| Seroprotektionsrate ¹ | 100% [89,4; 100] | 100% [89,4; 100] | 100% [79,4; 100] | 100% [79,4; 100] | 100% [73,5; 100] | 100% [73,5; 100] |
| Serokonversionsrate ² | 100% [89,4; 100] | 100% [89,4; 100] | 93,8 [69,8; 99,8] | 100% [79,4; 100] | 100% [73,5; 100] | 100% [73,5; 100] |
| Serokonversionsfaktor ³ | 52,97 [42,08; 66,68] | 389,64 [324,25; 468,21] | 33,44 [18,59; 60,16] | 189,16 [83,80; 427,01] | 55,4 [39,8; 77,2] | 406,4 [296,2; 557,4] |

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

² Serokonversionsrate: 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;

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

⁴ Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ;

⁵ Gemäß dem Protokoll.

Impfstoff (H5N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert).

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, embryofötaler 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
Adjuvantien 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 wur-

de 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 mit Stopfen (Butylgummi).
- Zwei Packungen mit 25 Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit 2,5 ml Emulsion 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 (Antigen) und die Emulsion (Adjuvans) für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen, um Raumtemperatur zu erreichen. Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen untersucht werden. Falls solche Veränderungen

(einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

2. Der Impfstoff wird vermischt indem der gesamte Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem Adjuvans mittels einer 5-ml-Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit dem Antigen gegeben wird. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer 23-G-Nadel zu versehen. Sollte diese Nadelgröße jedoch nicht verfügbar sein, kann eine 21-G-Nadel verwendet werden. Die Durchstechflasche mit dem Adjuvans sollte in umgedrehter Position gehalten werden, damit der gesamte Inhalt entnommen werden kann.
3. Nach dem Hinzufügen des Adjuvans zum Antigen 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 in der Durchstechflasche mit Pandemrix nach dem Vermischen ist mindestens 5 ml. Der Impfstoff ist entsprechend der Dosierungsempfehlungen zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).
5. Vor jeder Anwendung ist die Durchstechflasche zu schütteln und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Veränderungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml (ganze Dosis) oder 0,25 ml (halbe Dosis) wird mit einer 1-ml-Spritze zur Injektion entnommen und intramuskulär verabreicht. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer Nadelgröße von nicht mehr als 23-G zu versehen.
7. Nach dem Vermischen muss der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Der vermischte Impfstoff kann entweder im Kühlschrank (2 °C–8 °C) oder bei Raumtemperatur nicht über

25 °C gelagert werden. Falls der vermischte Impfstoff im Kühlschrank gelagert wird, sollte er vor der Anwendung für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen, um Raumtemperatur zu erreichen.

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

September 2010

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

PAE 14184, 14185

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin