

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pandemrix, suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie  
Influenzavaccin (H1N1)v (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Na menging bevat 1 dosis (0,5 ml):

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen\* bevat equivalent aan:

A/California/07/2009 (H1N1)v-afgeleide stam met gebruik van NYMC X-179A 3,75 microgram\*\*

\* gekweekt in eieren

\*\* hemagglutinine

AS03-adjuvans bestaat uit squalen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram).

De suspensie en emulsie vormen na menging een multidoseringsvaccin in injectieflacon. Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per injectieflacon.

Hulpstoffen: het vaccin bevat 5 microgram thiomersal.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie.  
De suspensie is een kleurloze, melkwitte vloeistof.  
De emulsie is een witachtige, homogene vloeistof.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Profylaxe van influenza veroorzaakt door een (H1N1)v 2009 virus (zie rubriek 4.4). Bij personen jonger dan 20 jaar dient Pandemrix alleen te worden gebruikt als het aanbevolen jaarlijkse trivalente seizoensinfluenzavaccin niet beschikbaar is en wanneer immunisatie tegen (H1N1)v noodzakelijk geacht wordt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pandemrix dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

In de doseringsadviezen wordt rekening gehouden met de veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens van lopende klinische studies bij gezonde proefpersonen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1 voor meer informatie).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 6 maanden.

Volwassenen van 18 jaar en ouder:

1 dosis van 0,5 ml op een gekozen datum.

Immunogeniteitsgegevens verkregen 3 weken na één dosering van Pandemrix (H1N1)v suggereren dat een eenmalige dosis voldoende zou kunnen zijn.

Wanneer een tweede dosis wordt gegeven, moet een tussenperiode in acht worden genomen van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis.

Zie rubriek 5.1 met betrekking tot de immuunrespons op een of twee doses Pandemrix (H1N1)v waaronder antilichaamspiegels na 6 en 12 maanden.

Kinderen en adolescenten van 10-17 jaar:

De dosering kan in overeenstemming zijn met de doseringsadviezen voor volwassenen.

Kinderen vanaf 6 maanden tot en met 9 jaar:

Eén dosis van 0,25 ml van het vaccin op een gekozen datum.

Er is een hogere immuunrespons na een tweede dosis van 0,25 ml toegediend na een tussenperiode van 3 weken.

Bij toediening van een tweede dosis dient de beschikbare informatie in rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1 in overweging te worden genomen.

Kinderen jonger dan 6 maanden oud:

Op dit ogenblik wordt vaccinatie voor deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Het wordt aanbevolen dat iedereen, die de eerste dosis Pandemrix krijgt toegediend, het hele vaccinatieschema met Pandemrix afmaakt (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Vaccinatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire injectie bij voorkeur in de deltaspier (bovenarm) of in het anterolaterale gedeelte van de dij (afhankelijk van de spiermassa).

### **4.3 Contra-indicaties**

Eerder opgetreden (levensbedreigende) anafylactische reactie op één van de bestanddelen of residuen (ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat) van dit vaccin.

Bij personen die ernstig ziek zijn en hoge koorts of acute infectie hebben, moet immunisatie uitgesteld worden.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Van het vaccin kan alleen verwacht worden dat het bescherming biedt tegen influenza veroorzaakt door A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stammen.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met een bekende overgevoeligheid (andere dan anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel, één van de hulpstoffen, thiomersal of residuen (ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat).

Zoals geldt voor alle injecteerbare vaccins, dienen adequate medische behandeling en supervisie direct beschikbaar te zijn, in het geval zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Pandemrix mag absoluut nooit intravasculair worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Pandemrix via de subcutane toedieningsweg. Daarom dient een behandelend arts de voordelen en de mogelijke risico's af te wegen van toediening aan personen met trombocytopenie of een bloedingsziekte die een contra-indicatie is voor intramusculaire toediening.

De antilichaamrespons bij patiënten met endogene of iatrogene immunosuppressie kan mogelijk ontoereikend zijn.

Het is mogelijk dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende afweerrespons wordt opgeroepen (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische studies met Pandemrix (H1N1)v over veiligheid en immunogeniteit bij kinderen jonger dan 6 maanden. Vaccinatie in deze leeftijdsgroep wordt niet aanbevolen.

Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden (n=51), die twee doses van 0,25 ml (halve volwassenendosis) kregen toegediend met een tussenperiode van 3 weken, werd een toename van het aantal injectieplaatsreacties en algemene symptomen na de tweede dosis waargenomen (zie rubriek 4.8). In het bijzonder nam het aantal gevallen van koorts (okselttemperatuur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) behoorlijk toe na de tweede dosis. Daarom wordt aangeraden bij jonge kinderen (tot circa 6 jaar oud) na iedere vaccinatie met Pandemrix de lichaamstemperatuur te controleren en maatregelen te nemen om de koorts te verlagen (bijvoorbeeld door koortsverlagende medicatie wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid, immunogeniteit en werkzaamheid die de uitwisseling van Pandemrix met andere (H1N1)v vaccins ondersteunen.

Epidemiologische studies betreffende Pandemrix in twee landen (Zweden en Finland) duiden op een zes- tot 13-voudig verhoogd risico van narcolepsie met of zonder kataplexie bij gevaccineerde kinderen ten opzichte van niet-gevaccineerde kinderen/adolescenten. Dit komt overeen met een verhoging van het absolute risico van ongeveer drie tot zeven extra gevallen op 100.000 gevaccineerde personen. Dit verhoogde risico is niet gevonden bij volwassenen (ouder dan 20 jaar). In andere landen is een vergelijkbaar risico niet bevestigd, maar kan niet worden uitgesloten.

De relatie tussen Pandemrix en narcolepsie wordt nog verder onderzocht.

Bij personen jonger dan 20 jaar dient Pandemrix alleen te worden gebruikt als het aanbevolen jaarlijkse trivalente seizoensinfluenzavaccin niet beschikbaar is en wanneer immunisatie tegen (H1N1)v noodzakelijk geacht wordt (zie rubriek 4.8).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gegevens verkregen over gelijktijdige toediening van Pandemrix (H1N1)v met een seizoensinfluenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix gesplitst virion, geïnactiveerd vaccin) bij gezonde volwassenen ouder dan 60 jaar wezen niet op enige significante interferentie met de immunrespons van Pandemrix (H1N1)v. De immunrespons van Fluarix was bevredigend.

Gelijktijdige toediening werd niet in verband gebracht met hogere aantallen lokale of systemische bijwerkingen vergeleken met toediening van alleen Pandemrix.

Daarom wijzen de gegevens erop dat Pandemrix gelijktijdig kan worden toegediend met seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans (met toediening in tegenovergestelde ledematen).

Gegevens verkregen na toediening van een seizoensinfluenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix, zoals hierboven omschreven) drie weken voor toediening van een dosis Pandemrix (H1N1)v bij gezonde volwassenen ouder dan 60 jaar wijzen niet op enige significante interferentie met de immuunrespons op Pandemrix (H1N1)v. Daarom tonen de gegevens aan dat Pandemrix drie weken na de toediening van seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans mag worden toegediend.

In een klinisch onderzoek waarin een seizoensinfluenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix, zoals hierboven omschreven) 3 weken na de tweede dosis Pandemrix werd toegediend (de twee doseringen werden 21 dagen na elkaar toegediend) werd een lagere immuunrespons voor Fluarix waargenomen vergeleken met die bij personen die niet eerder Pandemrix toegediend hadden gekregen. Het is niet bekend of de waargenomen effecten zouden gelden voor toediening van een seizoensinfluenzavaccin zonder adjuvans na een enkele dosering Pandemrix óf als de dosisintervallen na de toediening van Pandemrix langer zijn. Het verdient de voorkeur om seizoensinfluenzavaccins zonder adjuvans toe te dienen voor of tegelijk met de eerste dosis Pandemrix.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdige toediening van Pandemrix met andere vaccins. Als gelijktijdige toediening van een ander vaccin echter wordt overwogen dan dienen de vaccins in verschillende ledematen te worden gegeven. De bijwerkingen kunnen dan heviger zijn.

De immunologische reactie kan afgenomen zijn in het geval dat de patiënt een immunosuppressieve behandeling ondergaat.

Na vaccinatie tegen influenza zijn vals-positieve uitslagen waargenomen bij serologische testen waarbij gebruik wordt gemaakt van de ELISA-methode voor de detectie van antilichamen tegen humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1), hepatitis-C-virus en, met name, HTLV-1. In deze gevallen is de uitslag van de Western Blot methode negatief. Deze voorbijgaande vals-positieve resultaten zouden kunnen liggen aan een IgM-kruisreactie door het vaccin.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Pandemrix is toegediend aan vrouwen in elk trimester van de zwangerschap. De informatie over de resultaten van naar schatting ruim 200.000 vrouwen die zijn gevaccineerd gedurende de zwangerschap is momenteel beperkt. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op nadelige resultaten van meer dan 100 zwangerschappen die in een prospectieve klinische studie zijn vervolgd.

Onderzoeken bij dieren wijzen niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Gegevens van zwangere vrouwen die werden gevaccineerd met andere geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet op misvormingen of op foetale of neonatale toxiciteit.

Pandemrix kan worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

- Klinische onderzoeken

De gemelde bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )  
Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )  
Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

De incidentie van hieronder genoemde bijwerkingen is in klinisch onderzoek geëvalueerd bij circa 5.000 proefpersonen van 18 jaar en ouder, die formuleringen hadden gekregen met de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) stam.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: lymfadenopathie

#### Psychische stoornissen

Soms: insomnia

#### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: paresthesie, somnolentie, duizeligheid

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: gastro-intestinale symptomen (zoals diarree, braken, abdominale pijn, nausea)

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: ecchymose op de injectieplaats, toegenomen zweten

Soms: pruritus, rash

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer vaak: artralgie, myalgie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: induratie, zwelling, pijn en roodheid op de injectieplaats, koorts, vermoeidheid

Vaak: rillingen, influenza-achtige ziekte, injectieplaatsreacties (zoals warm gevoel, pruritus)

Soms: malaise

Additionele reactogeniciteitsgegevens zijn beschikbaar uit klinische studies bij gezonde proefpersonen van verschillende leeftijdsgroepen, vanaf 6 maanden en ouder, die Pandemrix (H1N1)v kregen. De beschikbare gegevens zijn als volgt:

#### Volwassenen

Een klinische studie onderzocht de reactogeniciteit van Pandemrix (H1N1)v bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud (n=120) en ouder dan 60 jaar (n=120), die één of twee doses van het vaccin kregen. De frequentie van de bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de leeftijdsgroepen, behalve voor roodheid (vaker bij proefpersonen van > 60 jaar oud) en rillingen en zweten (vaker bij proefpersonen van 18-60 jaar oud). Bij de proefpersonen in de leeftijd van 18-60 jaar was er niet meer reactogeniciteit waargenomen na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis. In de proefpersonen > 60 jaar werd artralgie na de tweede dosis vaker gerapporteerd.

In een andere klinische studie, waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud, die twee 0,5 ml doses (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix (H1N1)v kregen, waren er hogere aantallen van de meest voorkomende bijwerkingen (zoals vermoeidheid, hoofdpijn, artralgie, rillingen, zweten en koorts) na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.

### Kinderen van 10-17 oud

In klinische studies waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij kinderen van 10 tot 17 jaar oud die of twee 0,5 ml doses (volwassenendosis) of twee 0,25 ml doses (halve volwassenendosis) (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix (H1N1)v kregen was de frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerkingen	10-17 jaar			
	Halve volwassenendosis		Volwassenendosis	
	na 1 <sup>e</sup> dosis n=118	na 2 <sup>e</sup> dosis n=117	na 1 <sup>e</sup> dosis n=98	na 2 <sup>e</sup> dosis n=93
pijn	73,7%	68,4%	92,9%	96,8%
roodheid	22,9%	31,6%	21,4%	28,0%
zwellings	30,5%	25,6%	41,8%	53,8%
rillen	20,3%	16,2%	14,3%	26,9%
zweeten	7,6%	6,8%	5,1%	7,5%
koorts >38 °C	1,7%	5,1%	3,1%	9,7%
koorts >39 °C	1,7%	1,7%	0,0%	1,1%
artralgie	9,3%	15,4%	2,5%	34,4%
myalgie	22,0%	23,1%	34,7%	47,3%
vermoeidheid	28,0%	27,4%	40,8%	51,6%
maagarmstelsel	11,0%	12,0%	6,1%	6,5%
hoofdpijn	35,6%	35,0%	41,8%	53,8%

### Kinderen van 3-9 jaar oud

In klinische studies waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij kinderen van 3 tot 5 en van 6 tot 9 jaar oud die of twee 0,25 ml doses (halve volwassenendosis) of twee 0,5 ml doses (volwassenendosis) van Pandemrix (H1N1)v kregen was de frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerkingen	3-5 jaar				6-9 jaar			
	Halve volwassenendosis		Volwassenendosis		Halve volwassenendosis		Volwassenendosis	
	na 1 <sup>e</sup> dosis n=60	na 2 <sup>e</sup> dosis n=56	na 1 <sup>e</sup> dosis n=53	na 2 <sup>e</sup> dosis n=52	na 1 <sup>e</sup> dosis n=65	na 2 <sup>e</sup> dosis n=63	na 1 <sup>e</sup> dosis n=57	na 2 <sup>e</sup> dosis n=57
pijn	60,0%	55,4%	75,5%	84,6%	63,1%	65,1%	94,7%	96,5%
roodheid	26,7%	41,1%	28,3%	34,6%	23,1%	33,3%	24,6%	33,3%
zwellings	21,7%	28,6%	34,0%	30,8%	23,1%	25,4%	28,1%	45,6%
rillerigheid	13,3%	7,1%	3,8%	9,6%	10,8%	6,3%	7,0%	22,8%
zweeten	10,0%	5,4%	1,9%	7,7%	6,2%	7,9%	1,8%	7,0%
koorts >38 °C	10,0%	14,3%	5,7%	32,6%	4,6%	6,4%	1,8%	12,3%
koorts >39 °C	1,7%	5,4%	0,0%	3,8%	0,0%	3,2%	0,0%	1,8%
diarree	5,0%	5,4%	1,9%	5,8%	NA	NA	NA	NA
suf voelen	23,3%	17,9%	15,1%	28,8%	NA	NA	NA	NA
prikkelbaarheid	20,0%	26,8%	18,9%	26,9%	NA	NA	NA	NA
verlies van eetlust	20,0%	17,9%	15,1%	32,7%	NA	NA	NA	NA
artralgie	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%
vermoeidheid	NA	NA	NA	NA	27,7%	20,6%	35,1%	49,1%
gastrointestinaal	NA	NA	NA	NA	13,8%	7,9%	15,8%	14,0%
hoofdpijn	NA	NA	NA	NA	21,5%	20,6%	42,1%	45,6%

NA= niet beschikbaar

### Kinderen van 6-35 maanden oud

In een klinische studie die de reactogeniciteit bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden onderzocht die of twee 0,25 ml doses (halve volwassenendosis) of twee 0,25 ml doses (volwassenendosis) (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix (H1N1)v kregen was er een toename van injectieplaatsreacties en algemene symptomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis met name in het aantal gevallen van koorts gemeten onder de oksel (>38 °C). De frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen was zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerkingen	Halve volwassenendosis		Volwassenendosis	
	na 1 <sup>e</sup> dosis n=104	na 2 <sup>e</sup> dosis n=104	na 1 <sup>e</sup> dosis n=53	na 2 <sup>e</sup> dosis n=52
pijn	35,6%	41,3%	58,5%	51,9%
roodheid	18,3%	32,7%	32,1%	44,2%
zwelling	11,5%	28,8%	20,8%	32,7%
koorts (>38 °C) (okseltemperatuur)	6,8%	41,4%	7,6%	46,1%
koorts (>39 °C) (okseltemperatuur)	1,0%	2,9%	1,9%	17,3%
duizeligheid	16,3%	33,7%	20,8%	42,3%
prikkelbaarheid	26,9%	43,3%	22,6%	51,9%
verlies van eetlust	17,3%	39,4%	20,8%	50,0%

- Post-marketing-surveillance

#### Pandemrix (H1N1)v

Behalve de bijwerkingen gemeld bij de klinische studies, werden de volgende bijwerkingen gemeld gedurende de post-marketing ervaringen met Pandemrix (H1N1)v:

#### Immuunsysteemaandoeningen:

anafylaxie, allergische reacties

#### Zenuwstelselaandoeningen

Koortsstuipen

Zeer zeldzaam<sup>1</sup>: Narcolepsie<sup>2</sup> met of zonder kataplexie (zie rubriek 4.4)

<sup>1</sup>frequentie gebaseerd op de geschatte bijdrage aan het risico, afkomstig uit epidemiologische studies in Zweden en Finland (zie rubriek 4.4)

<sup>2</sup>Gerapporteerd in personen jonger dan 20 jaar.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

angio-oedeem, gegeneraliseerde huidreacties, urticaria

#### Trivalente seizoensinfluenza vaccins

Uit post-marketing-surveillance van trivalente *seizoensinfluenza* vaccins zijn ook de volgende bijwerkingen gemeld:

#### Zelden:

neuralgie, voorbijgaande trombocytopenie

#### Zeer zelden:

vasculitis met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren

neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis, neuritis en Guillain-Barré syndroom.

Dit geneesmiddel bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en daardoor kunnen overgevoeligheidsreacties optreden (zie rubriek 4.4).

#### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccins, ATC-code J07BB02.

#### Immuunrespons op Pandemrix (H1N1)v

##### **Volwassenen van 18-60 jaar oud**

Twee klinische studies evalueerden de immunogeniciteit van Pandemrix bij gezonde proefpersonen van 18-60 jaar. Alle proefpersonen kregen twee doses van 0,5 ml met een tussenperiode van 21 dagen, behalve in studie D-Pan H1N1-008 waarin de helft van de personen slechts één dosering van 0,5 ml kreeg. De anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons was als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008			
	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis		21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis		21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis		21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis	
	Totaal aantal geïncludeerde personen n=60 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=37 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=59 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=37 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=120 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=76 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=66 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=42 [95% BI]
Seroprotectie <sup>1</sup>	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]
Seroconversie <sup>2</sup>	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]
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) tite $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van $\geq$  1:40 of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup> seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie.

Zes maanden na de eerste dosis was de seroprotectie als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïncludeerde personen N=59 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=35 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=67 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=43 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=51 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=32 [95% BI]
Seroprotectie <sup>1</sup>	100% [93,9;100]	100% [90,0;100]	97,0% [89,6;99,6]	95,3% [84,2;99,4]	86,3% [73,7;94,3]	78,1% [60,0;90,7]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer  $\geq$  1:40

Twaalf maanden na de eerste dosis was de seroprotectie als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	12 maanden na 2 doses van 0,5 ml		12 maanden na 2 doses van 0,5 ml		12 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïncludeerde personen N=59 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=36 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=67 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=43 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=52 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=32 [95% BI]
Seroprotectie <sup>1</sup>	78,0% [65,3;87,7]	66,7% [49,8;80,9]	79,1% [67,4;88,1]	69,8% [53,9;82,8]	65,4% [50,9;78,0]	53,1% [34,7;70,9]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer  $\geq$  1:40

In onderzoek D-Pan-H1N1-008 was de neutraliserende antilichaamrespons als volgt:

Serum neutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam <sup>1</sup>					
	Na 2 doses van 0,5 ml			Na 1 dosis van 0,5 ml		
	Dag 21 N=22	Dag 42 N=22	Maand 6 N=22	Dag 21 N=17	Dag 42 N=17	Maand 6 N=17
Vaccinresponspercentage <sup>2</sup>	68,2% [45,1;86,1]	90,9% [70,8;98,9]	81,8% [59,7;94,8]	70,6% [44,0;89,7]	64,7% [38,3;85,8]	35,3% [14,2;61,7]

<sup>1</sup> antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

<sup>2</sup>percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq$  32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq$  4 maal de prevaccinatie antilichaamtiter

### Ouderen (> 60 jaar oud)

De anti-HA-antilichaamrespons bij gezonde personen van 61 jaar en ouder die één of twee doseringen van 0,5 ml met een tussenperiode van 21 dagen kregen was als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	61-70 jaar				71-80 jaar			
	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis		21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis		21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis		21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis	
	Totaal aantal geïncludeerde personen n=75 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=43 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=40 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=23 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=40 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=24 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=24 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=15 [95 % BI]
Seroprotectie <sup>1</sup>	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% [85,8; 100]	100% [78,2;100]
Seroconversie <sup>2</sup>	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]
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinerremming (HI) titer  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van  $\geq$  1:40 of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup> seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam			
	>80 jaar			
	21 dagen na 1 <sup>e</sup> dosis		21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis	
	Totaal aantal geïncludeerde personen n=5 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=3 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=3 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=1 [95 % BI]
Seroprotectie <sup>1</sup>	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Seroconversie <sup>2</sup>	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]	25,49 [0,99;654,60]	64,0

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinerremming (HI) titer  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van  $\geq$  1:40 of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup> seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie.

Zes maanden na de eerste dosis was de seroprotectie als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	61-70 jaar				71-80 jaar			
	6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 1 dosis van 0,5 ml		6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïncludeerde personen N=41 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=23 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=33 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=19 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=24 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=15 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=15 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=7 [95% BI]
Seroprotectiepercentage <sup>1</sup>	92,7% [80,1; 98,5]	91,3% [72,0; 98,9]	51,5% [33,5; 69,2]	31,6% [12,6; 56,6]	83,3% [62,6; 95,3]	73,3% [44,9; 92,2]	66,7% [38,4; 88,2]	28,6% [3,7; 71,0]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) tite<sub>50</sub> ≥ 1:40

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam		
	>80 jaar		
	6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 1 dosis van 0,5 ml
	Totaal aantal geïncludeerde personen N=3 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=1 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen <sup>2</sup> N=2 [95% BI]
Seroprotectiepercentage <sup>1</sup>	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50.0% [1,3;98,7]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) tite<sub>50</sub> ≥ 1:40

<sup>2</sup> alle personen seronegatief vóór vaccinatie

Twaalf maanden na de eerste dosis was de seroprotectie als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	61-70 jaar				71-80 jaar			
	12 maanden na 2 doses van 0,5 ml		12 maanden na 1 dosis van 0,5 ml		12 maanden na 2 doses van 0,5 ml		12 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïncludeerde personen N=40 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=23 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=33 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=19 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=25 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=16 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=15 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=7 [95% BI]
Seroprotectiepercentage <sup>1</sup>	55,0% [38,5;70,7]	34,8% [16,4;57,3]	39,4% [22,9;57,9]	21,1% [6,1;45,6]	48,0% [27,8;68,7]	25,0% [7,3;52,4]	53,3% [26,6;78,7]	14,3% [0,4;57,9]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) tite<sub>50</sub> ≥ 1:40

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam	
	>80 jaar	
	12 maanden na 2 doses van 0,5 ml	12 maanden na 1 dosis van 0,5 ml

	Totaal aantal geïncubeerde personen N=3 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=1 [95% BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen <sup>2</sup> N=2 [95% BI]
Seroprotectiepercentage <sup>1</sup>	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50,0% [1,3;98,7]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) tite $\geq$  1:40

<sup>2</sup>alle personen seronegatief vóór vaccinatie

De neutraliserende antilichaamrespons bij personen >60 jaar was als volgt:

Serum neutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam <sup>1</sup>					
	Na 2 doses van 0,5 ml			Na 1 dosis van 0,5 ml		
	Dag 21 N=22	Dag 42 N=22	Maand 6 N=22	Dag 21 N=18	Dag 42 N=18	Maand 6 N=18
Vaccin responspercentage <sup>2</sup>	68,2% [45,1;86,1]	86,4% [65,1;97,1]	63,6% [40,7;82,8]	33,3% [13,3;59,0]	27,8% [9,7;53,5]	38,9% [17,3;64,3]

<sup>1</sup> antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

<sup>2</sup>percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq$  32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq$  4 maal de prevaccinatie antilichaamtiter

### **Kinderen van 10-17 jaar oud**

Twee klinische studies onderzochten de toediening van een halve (0,25 ml) en een hele (0,5 ml) volwassenendosis Pandemrix bij gezonde kinderen van 10-17 jaar oud. De anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste dosis en de tweede dosis waren als volgt:

anti-HA-antilich aam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	Halve dosis (D-Pan-H1N1-023)				Hele dosis (D-Pan-H1N1-010)			
	Totaal aantal personen <sup>4</sup> [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie [95% BI]		Totaal aantal personen <sup>4</sup> [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie	
	na 1 <sup>e</sup> dosis N=54	na 2 <sup>e</sup> dosis N=54	na 1 <sup>e</sup> dosis N=37	na 2 <sup>e</sup> dosis N=37	na 1 <sup>e</sup> dosis N=92	na 2 <sup>e</sup> dosis N=88	na 1 <sup>e</sup> dosis N=59	na 2 <sup>e</sup> dosis N=57
Seroprotectie <sup>1</sup>	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]
Seroconversie <sup>2</sup>	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]
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinerremming (HI) titer  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van  $\geq$  1:40 of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup> seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en vóór vaccinatie.

<sup>4</sup> volgens het protocol

Op dag 180 was het seroprotectiepercentage bij kinderen die twee halve doses (0,25 ml) ontvingen 100%.

Twaalf maanden na de eerste dosis, was het seroprotectiepercentage 90,2% bij kinderen die twee halve (0,25 ml) doses ontvingen en 100% bij degenen die twee hele (0,5 ml) volwassenen doses ontvingen.

De neutraliserende antilichaamresponsen waren als volgt:

Serum-neutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam <sup>1</sup>					
	Halve dosis			Hele dosis		
	na 1 <sup>e</sup> dosis N=13	na 2 <sup>e</sup> dosis N=14	maand 6 N=13	na 1 <sup>e</sup> dosis N=30	na 2 <sup>e</sup> dosis N=29	maand 12 N=28
vaccinresponspercentage <sup>2</sup>	69,2% [38,6;90,9]	100% [76,8;100]	92,3% [64,0;99,8]	86,7% [69,3;96,2]	100% [88,1;100]	89,3% [71,8;97,7]

<sup>1</sup> antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

<sup>2</sup> percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq$  32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq$  4 maal de prevaccinatie antilichaamtiter

### Kinderen van 3 tot 9 jaar oud

In twee klinische studies waarin kinderen van 3 tot 9 jaar oud twee 0,25 ml doses (halve volwassenendosis) of twee 0,5 ml doses (volwassenendosis) kregen van Pandemrix was de anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste en tweede dosis als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	3-5 jaar					
	Halve volwassenendosis (D-Pan-H1N1-023)				Volwassenendosis <sup>5</sup> (D-Pan-H1N1-010)	
	Totaal aantal personen <sup>4</sup> n=28 [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=26 [95% BI]		Aantal personen <sup>4</sup> n=51 [95% BI]	
	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis
Seroprotectie <sup>1</sup>	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8;100]	100% [93,0;100]	100% [93,0;100]
Seroconversie <sup>2</sup>	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8;100]	100% [93,0;100]	100% [93,0;100]
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	33,62 [26,25; 43,05]	237,68 [175,28;322,29]	36,55 [29,01; 46,06]	277,31 [22381; 343,59]	49,1 [41,9;57,6]	384,9 [336,4;440,3]

<sup>1</sup>seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van  $\geq$  1:40 of seropositief waren voor vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup>seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie.

<sup>4</sup>volgens het protocol

<sup>5</sup>alle personen seronegatief voor vaccinatie

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	6-9 jaar							
	Halve volwassenendosis (D-Pan-H1N1-023)				Volwassenendosis (D-Pan-H1N1-010)			
	Totaal aantal personen <sup>4</sup> n=30 [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=29 [95% BI]		Totaal aantal personen <sup>4</sup> n=55 [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=48 [95% BI]	
	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis
Seroprotectie <sup>1</sup>	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]
Seroconversie <sup>2</sup>	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]
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup>seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van  $\geq$  1:40 of seropositief waren voor vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup> seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie.

<sup>4</sup> volgens het protocol

Op dag 180 was het seroprotectiepercentage bij kinderen die twee halve doses (0,25 ml) ontvingen 100% in beide leeftijdsgroepen. Twaalf maanden na de eerste dosis, was het seroprotectiepercentage 85% in beide leeftijdsgroepen. Bij kinderen die twee (0,5 ml) volwassenen doses ontvingen, was het seroprotectiepercentage twaalf maanden na de eerste dosis 100% bij kinderen in de leeftijd 3-5 jaar en 98% bij degenen in de leeftijd 6-9 jaar.

De neutraliserende antilichaamresponsen waren als volgt:

serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam <sup>1</sup>					
	3-5 jaar					
	Halve volwassenen dosis			Volwassenen dosis		
	na 1 <sup>e</sup> dosis N=16	na 2 <sup>e</sup> dosis N=15	Maand 6 N=16	na 1 <sup>e</sup> dosis N=32	na 2 <sup>e</sup> dosis N=29	Maand 12 N=24
vaccinresponspercentage <sup>2</sup>	50,0% [24,7; 75,3]	100% [78,2; 100]	100% [79,4;100]	81,3% [63,6; 92,8]	100% [88,1; 100]	100% [85,8;100]

<sup>1</sup> antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

<sup>2</sup> percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq 32$  1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq 4$  maal de prevaccinatie-antilichaamtiter

serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam <sup>1</sup>					
	6-9 jaar					
	Halve volwassenen dosis			Volwassenen dosis		
	na 1 <sup>e</sup> dosis N=14	na 2 <sup>e</sup> dosis N=15	Maand 6 N=15	na 1 <sup>e</sup> dosis N=37	na 2 <sup>e</sup> dosis N=37	Maand 12 N=31
vaccinresponspercentage <sup>2</sup>	71,4% [41,9; 91,6]	100% [78,2; 100]	93,3% [68,1;99,8]	86,7% [69,3; 96,2]	100% [88,1; 100]	96,8% [83,3;99,1]

<sup>1</sup> antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

<sup>2</sup> percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq 32$  1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq 4$  maal de prevaccinatie-antilichaamtiter

### **Kinderen van 6-35 maanden oud**

In een klinische studie (D-Pan-H1N1-009) bij gezonde kinderen van 6 maanden tot 35 maanden oud (gestratificeerd in reeksen van 6 tot 11, 12 tot 23 en 24 tot 35 maanden oud) was de anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste en de tweede halve volwassenendosis (d.w.z. 0,25 ml) of de volwassenendosis (d.w.z. 0,5 ml) van Pandemrix als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	6-11 maanden							
	Halve volwassenendosis				Volwassenendosis			
	Totaal aantal personen <sup>4</sup> [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]		Totaal aantal personen <sup>4</sup> [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]	
	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis
N=34	N = 32	N=30	N=28	N=15	N=15	N=14	N=14	
Seroprotectie <sup>1</sup>	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]
Seroconversie <sup>2</sup>	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]
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinerremming (HI) titer  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van  $\geq$  1:40 of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup> seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie,

<sup>4</sup> volgens het protocol

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	12-23 maanden							
	Halve volwassenendosis				Volwassenendosis			
	Totaal aantal personen <sup>4</sup> [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]		Totaal aantal personen <sup>4</sup> [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]	
	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis
N=34	N= 32	N=33	N=31	N=16	N=17	N=15	N=16	
Seroprotectie <sup>1</sup>	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]
Seroconversie <sup>2</sup>	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]
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinerremming (HI) titer  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van  $\geq$  1:40 of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup> seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie,

<sup>4</sup> volgens het protocol

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	24-35 maanden					
	Halve volwassenendosis <sup>4</sup>			Volwassenendosis		
	Totaal aantal personen <sup>5</sup> [95% BI]		Totaal aantal personen <sup>5</sup> [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]	
	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis
	N=33	N= 33	N=16	N=16	N=12	N=12
Seroprotectie <sup>1</sup>	100% [89,4; 100]	100% [89,4; 100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]
Seroconversie <sup>2</sup>	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]
Seroconversie factor <sup>3</sup>	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]

<sup>1</sup> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinerremming (HI) titer  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup> seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van  $\geq$  1:40 of seropositief waren vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

<sup>3</sup> seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie,

<sup>4</sup> alle proefpersonen seronegatief vóór vaccinatie.

<sup>5</sup> volgens het protocol

Twaalf maanden na de eerste dosis was het seroprotectiepercentage 100% bij alle leeftijdsgroepen en doseringsgroepen.

De klinische relevantie van de hemagglutinerremming (HI) titer  $\geq$  1:40 bij kinderen is onbekend.

De neutraliserende antilichaamresponsen waren als volgt:

serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam <sup>1</sup>					
	6-11 maanden					
	Halve dosis			Volwassenen dosis		
	na 1 <sup>e</sup> dosis N=28	na 2 <sup>e</sup> dosis N=28	Maand 12 N=22	na 1 <sup>e</sup> dosis N=14	na 2 <sup>e</sup> dosis N=14	Maand 12 N=10
vaccinresponspercentage <sup>2</sup>	57,1% [37,2; 75,5]	96,4% [81,7; 99,9]	86,4% [65,1;97,1]	57,1% [28,9; 82,3]	100% 76,8; 100]	100% [69,2;100]

<sup>1</sup> antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

<sup>2</sup> percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq$  32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq$  4 maal de prevaccinatie antilichaamtiter

serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam <sup>1</sup>					
	12-23 maanden					
	Halve dosis			Volwassenendosis		
	na 1 <sup>e</sup>	na 2 <sup>e</sup>	Maand 12	na 1 <sup>e</sup> dosis	na 2 <sup>e</sup> dosis	Maand 12

	dosis N=14	dosis N=16	N=13	N=7	N=8	N=7
vaccinrespons- percentage <sup>2</sup>	57,1% [28,9; 82,3]	100% [79,4; 100]	92,3% [64,0; 99,8]	71,4% [29,0; 96,3]	100% [63,1; 100]	100% [59,0; 100,0]

<sup>1</sup> antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

<sup>2</sup> percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq 32$  1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq 4$  maal de prevaccinatie-antilichaamtiter

Serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam <sup>1</sup>					
	24-35 maanden					
	Halve dosis			Volwassenendosis		
	na 1 <sup>e</sup> dosis N=17	na 2 <sup>e</sup> dosis N=17	Maand 12 N=14	na 1 <sup>e</sup> dosis N=8	na 2 <sup>e</sup> dosis N=7	Maand 12 N=5
vaccinrespons- percentage <sup>2</sup>	58,8% [32,9;81,6]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	62,5% [24,5;91,5]	100% [59,0;100]	100% [47,8;100]

<sup>1</sup> antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

<sup>2</sup> percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq 32$  1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken  $\geq 4$  maal de prevaccinatie-antilichaamtiter

#### Gegevens uit niet-klinisch onderzoek:

Het vermogen om bescherming te verkrijgen tegen homologe en heterologe vaccinstammen is niet-klinisch beoordeeld met gebruik van een challenge-testmodel met fretten.

Bij elk experiment werden vier groepen van zes fretten intramusculair geïmmuniseerd met een AS03 adjuvansvaccin, dat HA uit H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14) bevat. Doses van 15; 5; 1,7 of 0,6 microgram HA werden getest in het homologe challenge-onderzoek en doses van 15; 7,5; 3,8 of 1,75 microgram HA werden getest in het heterologe challenge-onderzoek. De controlegroepen bestonden uit fretten die waren geïmmuniseerd met alleen het adjuvans, of een vaccin zonder adjuvans (15 microgram HA) of met een fosfaatgebufferde zoutoplossing. De fretten werden ingeënt op dag 0 en 21 en kregen op dag 49 als challenge intratracheaal een dodelijke dosis van ofwel H5N1/A/Vietnam/1194/04 of van heteroloog H5N1/A/Indonesië/5/05. Van de dieren die het adjuvansvaccin hadden gekregen waren respectievelijk 87% en 96% beschermd tegen de dodelijke homologe of heterologe challenge. Ook de virale verspreiding in de bovenste luchtwegen was verminderd bij de gevaccineerde dieren in vergelijking met de controlegroepen. Dit kan wijzen op een lager risico op virale transmissie. In de controlegroepen zonder adjuvans en in de controlegroep die adjuvans kreeg, zijn alle dieren drie of vier dagen na het begin van de challenge gestorven of moesten ze worden gedood omdat ze stervende waren.

Aanvullende gegevens zijn beschikbaar uit studies uitgevoerd met een vaccin dat in samenstelling lijkt op Pandemrix maar antigeen afkomstig van H5N1-virussen bevat. Raadpleeg hiervoor de productinformatie van het pandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens, verkregen met het mock-up vaccin gebruik makend van een H5N1 stam, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie, vruchtbaarheid van de vrouw, toxiciteit voor embryo/foetus en toxiciteit na de geboorte (tot aan het einde van de borstvoedingsperiode).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Injectieflacon met suspensie:*

Polysorbaat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchloride (NaCl)

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

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

Kaliumchloride (KCl)

Magnesiumchloride ( $\text{MgCl}_2$ )

Water voor injecties

*Injectieflacon met emulsie:*

Natriumchloride (NaCl)

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

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

Kaliumchloride (KCl)

Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na menging moet het vaccin binnen 24 uur worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Een verpakking bevat:*

- een verpakking van 50 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml suspensie met een stop (butylrubber).

- twee verpakkingen van 25 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml emulsie met een stop (butylrubber).

Het volume na menging van 1 injectieflacon suspensie (2,5 ml) met 1 injectieflacon emulsie (2,5 ml) geeft 10 doses van het vaccin (5 ml).

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Pandemrix bestaat uit twee componenten:

Suspensie: multidose injectieflacon, die het antigeen bevat.

Emulsie: multidose injectieflacon, die het adjuvans bevat.

Voor toediening dienen beide componenten te worden gemengd.

### Instructies voor menging en toediening van het vaccin:

1. Voordat beide componenten worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur te worden gebracht; iedere injectieflacon moet worden geschud en visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
2. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met het adjuvans met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een 23-G naald. Echter, indien deze naaldgrootte niet beschikbaar is, kan ook een 21-G naald worden gebruikt. De injectieflacon die het adjuvans bevat, moet ondersteboven worden gehouden om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud opgezogen kan worden.
3. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
4. Het totaalvolume in de Pandemrix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2).
5. De injectieflacon dient voor elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
6. Elke dosis van het vaccin van 0,5 ml (volledige dosis) of van 0,25 ml (halve dosis) wordt met een 1 ml spuit voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een naald met een diameter van maximaal 23-G.
7. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2°C tot 8°C) of bij kamertemperatuur beneden 25°C. Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur worden gebracht voordat het wordt opgetrokken.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

België

**8. NUMMER(S) VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/452/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 20/05/2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME  
BESTANDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING  
VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK  
VOOR VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN  
DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

GlaxoSmithKline Biologicals  
Divisie van SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG  
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden  
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- De registratiehouder zal met de lidstaten maatregelen overeenkomen, die de identificatie en traceerbaarheid vergemakkelijken van het aan iedere patiënt toegediende A/H1N1 vaccin, met als doel het risico op medicatiefouten te verkleinen en de patiënten en beroepsbeoefenaren te helpen bijwerkingen te melden. Dit kan ondermeer omvatten het beschikbaar stellen door de registratiehouder van stickers met vermelding van de merknaam en het batchnummer bij iedere verpakking van het vaccin.
- De registratiehouder zal met de lidstaten een systeem overeenkomen waardoor patiënten en beroepsbeoefenaren voortdurend toegang hebben tot de meest recente informatie over Pandemrix.
- De registratiehouder zal met de lidstaten levering van gerichte communicatie aan beroepsbeoefenaren overeenkomen, die ondermeer omvat:
  - de juiste manier van bereiding van het vaccin voor toediening
  - prioriteren van de te melden bijwerkingen, te weten dodelijke en levensbedreigende bijwerkingen, onverwachte ernstige bijwerkingen, bijwerkingen van bijzonder belang (AESI)
  - de minimale gegevens, met inbegrip van de merknaam, de vaccinfabrikant en het batchnummer, die moeten worden doorgestuurd bij individuele case reports inzake

veiligheid, zodanig dat de beoordeling en de identificatie van het aan ieder individu toegediend vaccin wordt vergemakkelijkt

- De manier waarop bijwerkingen gemeld moeten worden, in het geval er een speciaal meldingssysteem is geïnstalleerd.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

*Officiële partijvrijgifte*

Overeenkomstig Artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EC zoals gewijzigd, zal de officiële partijvrijgifte worden uitgevoerd door een laboratorium van de Staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

*Farmacovigilantiesysteem*

De registratiehouder moet ervoor zorgdragen dat er een farmacovigilantiesysteem, zoals beschreven in Module 1.8.1 van de aanvraag voor handelsvergunning, beschikbaar en operationeel is voordat het product in de handel wordt gebracht en net zolang als dat het product bruikbaar is.

*Risk Management Plan*

De registratiehouder zegt toe de onderzoeken en aanvullende farmacovigilantie-activiteiten uit het farmacovigilatieplan uit te voeren, zoals overeengekomen in versie RMPv9 (gedateerd 19 juli 2011) van het Risk Management Plan (RMP) opgenomen in Module 1.8.2 van de vergunningaanvraag en alle volgende updates van het RMP geaccepteerd door de CHMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet elke herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificaties (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau

PSURs

De registratiehouder zal periodic safety update rapporten indienen in een 6-maands cyclus, tenzij de CHMP anders beslist.

**Verplichting om maatregelen te nemen na autorisatie**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient, binnen de daarvoor aangegeven termijn, de volgende maatregelen te nemen:

	<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterlijke datum</b>
	Een retrospectief cohortonderzoek uitvoeren, inclusief een zelfcontrolecasusserie (SCCS) analyse, in Canada (Quebec) en een follow-up van casussen om ieder atypisch of afwijkend klinisch verloop en de prognose bij gevaccineerde versus niet-gevaccineerde personen te bepalen	Juni 2012
	Niet-klinische/klinische (inclusief mechanistische) onderzoeken uitvoeren om de rol van het vaccin en zijn adjuvant op te	December 2012

	helderen bij het verband tussen Pandemrix en narcolepsie.	
	De registratiehouder verplicht zich tot het overleggen van de resultaten van de prospectieve cohortveiligheidsstudie uitvoeren bij tenminste 9.000 patiënten, van verschillende leeftijdsgroepen, met inbegrip van immunogecompromitteerde proefpersonen. Dit in overeenstemming met het samen met het Risk Management Plan ingediende protocol “Observed-to-Expected” analyses zullen worden uitgevoerd.	Twee bijlage-rapporten in te dienen in juli 2011 en augustus 2011
	De registratiehouder verplicht zich tot het overleggen van resultaten van een zwangerschapsregistratie studie.	Een registratie eindrapport zal beschikbaar zijn in oktober 2011

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
VERPAKKING MET 1 SET VAN 50 INJECTIEFLACONS MET SUSPENSIE EN 2 SETS  
MET 25 INJECTIEFLACONS MET EMULSIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pandemrix, suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie  
Influenzavaccin (H1N1)v (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Na menging bevat 1 dosis (0,5 ml):

gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen bevat equivalent aan:

A/California/07/2009 (H1N1) afgeleide stam met gebruik van NYMCX-179A 3,75 microgram\*

AS03-adjuvans bestaande uit squaleen, DL- $\alpha$ -tocoferol en polysorbaat 80

\* hemagglutinine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

polysorbaat 80  
octoxynol 10  
thiomersal  
natriumchloride (NaCl)  
dinatriumwaterstoffosfaat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
kaliumdiwaterstoffosfaat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
kaliumchloride (KCl)  
magnesiumchloride ( $\text{MgCl}_2$ )  
water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie (antigeen)

50 injectieflacons: emulsie (adjuvans)

Het volume na menging van 1 injectieflacon met suspensie (2,5 ml) met 1 injectieflacon met emulsie (2,5 ml) geeft 5 ml = **10 doses** van 0,5 ml vaccin.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Schudden vóór gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Suspensie en emulsie dienen voor toediening gemengd te worden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Verwijderen overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/452/001

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
SET VAN 50 INJECTIEFLACONS MET SUSPENSIE (ANTIGEEN)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Suspensie voor emulsie voor injectie voor Pandemrix  
Influenzavaccin (H1N1)v (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen\* bevat equivalent aan

3,75 microgram hemagglutinine/dosis

\*Antigeen: A/California/07/2009 (H1N1) afgeleide stam met gebruik van NYMC X-179A

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:

polysorbaat 80

octoxynol 10

thiomersal

natriumchloride

dinatriumwaterstoffosfaat

kaliumdiwaterstoffosfaat

kaliumchloride

magnesiumchloride

water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Antigeen: suspensie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie

2,5 ml/injectieflacon.

Na mengen met adjuvans emulsie: **10 doses** van 0,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.

Schudden vóór gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Suspensie dient uitsluitend met adjuvans emulsie te worden gemengd vóór toediening.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruikte GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GSK Biologicals, Rixensart - België

**12. NUMMER(S) VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/452/001

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
SET VAN 25 INJECTIEFLACONS MET EMULSIE (ADJUVANS)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emulsie voor emulsie voor injectie voor Pandemrix

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Inhoud: AS03-adjuvans bestaande uit squaleen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:  
natriumchloride  
dinatriumwaterstoffosfaat  
kaliumdiwaterstoffosfaat  
kaliumchloride  
water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Adjuvans emulsie voor injectie  
25 injectieflacons: emulsie  
2,5 ml/injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Schudden vóór gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Emulsie dient uitsluitend met antigeen suspensie te worden gemengd vóór toediening,

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GSK Biologicals, Rixensart - België

**12. NUMMER(S) VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/452/001

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Antigeen suspensie voor Pandemrix  
Influenzavaccin  
A/California/07/2009 (H1N1) afgeleide stam met gebruik van NYMC X-179A  
Intramusculair gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik mengen met adjuvans emulsie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:  
Na menging: binnen 24 uur gebruiken en niet bewaren boven 25°C.  
Datum en tijdstip van menging:

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2,5 ml  
Na mengen met adjuvansemulsie: 10 doses van 0,5 ml

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.  
Beschermen tegen licht.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON MET EMULSIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Adjuvansemulsie voor Pandemrix  
I.M.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik mengen met antigeen suspensie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2,5 ml

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.  
Beschermen tegen licht.

## **B. BIJSLUITER**

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS**

### **Pandemrix, suspensie en emulsie voor injectie** Influenzavaccin (H1N1)v (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin gaat gebruiken**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit geneesmiddel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

#### **1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Pandemrix is een vaccin om griep (influenza) veroorzaakt door een A(H1N1)v 2009 virus te voorkomen.

Als u jonger dan 20 jaar bent, zal uw arts u in de regel een ander vaccin (jaarlijks trivalent griepvaccin) dan Pandemrix adviseren, maar wanneer het trivalente vaccin niet beschikbaar is, kan Pandemrix nog steeds een optie zijn als u bescherming tegen A(H1N1)v influenza nodig heeft (zie “Wees extra voorzichtig met Pandemrix”).

Wanneer het vaccin aan iemand wordt gegeven, zal het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) zelf een bescherming (antilichamen) produceren tegen de ziekte. Geen van de bestanddelen in het vaccin kan griep veroorzaken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag dit middel niet worden toegediend?**

- U heeft in het verleden een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheds) reactie gehad op een van de bestanddelen van Pandemrix (deze zijn vermeld aan het eind van deze bijsluiter in rubriek 6) of op een van de stoffen die mogelijk in heel kleine hoeveelheden achter zijn gebleven, te weten ei en kippeneiwit, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat. Verschijnselen van een allergische (overgevoeligheds) reactie kunnen bijvoorbeeld bestaan uit jeukende huiduitslag, kortademigheid en opzwellen van het gezicht of de tong.
- U heeft een ernstige infectie met verhoging heeft (meer dan 38°C). Als dit bij u het geval is, zal de vaccinatie gewoonlijk worden uitgesteld totdat u zich beter voelt. Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem mogen zijn maar uw arts zal u adviseren of u met Pandemrix gevaccineerd kunt worden

Als u niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

- als u een andere allergische reactie heeft gehad dan een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheds) reactie op een van de bestanddelen van het vaccin, of op thiomersal, eieren, kippeneiwit, ovalbumine, formaldehyde, gentamycinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat (zie rubriek 6 “Aanvullende informatie”)
- als u een bloedonderzoek krijgt om te onderzoeken of u een infectie met bepaalde virussen heeft. De eerste paar weken na vaccinatie met Pandemrix kunnen de resultaten van deze testen verstoord zijn. Vertel de arts die deze testen aanvraagt dat u onlangs Pandemrix heeft gekregen
- als u jonger dan 20 jaar bent, omdat onderzoeken betreffende Pandemrix in twee landen een zeer zeldzaam verhoogd risico lieten zien op narcolepsie (een langdurige aandoening die overmatige slaperigheid gedurende de dag tot gevolg heeft) met of zonder kataplexie (plotselinge zwakte die een val kan veroorzaken) bij kinderen en adolescenten.

Wanneer één van bovenstaande gevallen op u van toepassing is, VERTEL DIT AAN UW ARTS OF VERPLEEGKUNDIGE, omdat vaccinatie mogelijk niet wordt aanbevolen of omdat vaccinatie uitgesteld moet worden.

Als uw kind het vaccin krijgt toegediend dan moet u erop bedacht zijn, dat de bijwerkingen na toediening van de tweede dosis heftiger kunnen zijn, in het bijzonder temperatuursverhoging boven 38 °C. Daarom wordt na iedere toediening van het vaccin aangeraden dat u de lichaamstemperatuur goed in de gaten houdt en maatregelen neemt om de temperatuur te verlagen (bijvoorbeeld door het geven van paracetamol of andere koortsverlagende geneesmiddelen).

Vertel uw arts of verpleegkundige indien u een bloedingsziekte heeft of snel blauwe plekken krijgt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Pandemrix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft of voor andere vaccins die u onlangs toegediend hebt gekregen.

Pandemrix kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin zonder adjuvans worden toegediend.

Aan mensen aan wie een seizoensgriepvaccin zonder adjuvans is toegediend, kan Pandemrix worden toegediend na een tussenperiode van ten minste drie weken.

Er is geen informatie over gelijktijdige toediening van het Pandemrix vaccin met andere vaccins. In het geval dat dit niet kan worden vermeden, moeten de vaccins in andere ledematen worden geïnjecteerd. Houdt u er in zo'n geval rekening mee dat de bijwerkingen heftiger kunnen zijn.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Besprek met uw arts of u Pandemrix zou moeten krijgen.

Het vaccin kan worden gegeven in de periode dat u borstvoeding geeft.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Een aantal van de effecten vermeld in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen” kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het bedienen van machines.

### **Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden**

Dit vaccin bevat thiomersal als conserveermiddel en het is mogelijk dat dit een allergische (overgevoeligheds) reactie veroorzaakt. Vertel uw arts indien u weet dat u ergens allergisch voor bent.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis; het is dus nagenoeg natrium- en kaliumvrij.

### 3. Hoe wordt dit geneesmiddel toegediend?

Uw arts of verpleegkundige zal het vaccin toedienen in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

Dit vaccin wordt toegediend in een spier (meestal in die van de bovenarm).

#### Volwassenen, met inbegrip van ouderen, en kinderen van 10 jaar en ouder:

Een dosis (0,5 ml) van het vaccin zal worden toegediend.

Klinische gegevens wijzen erop dat een eenmalige dosis afdoende zou kunnen zijn.

Als een tweede dosis wordt toegediend, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis liggen.

#### Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 9 jaar:

Een dosis (0,25 ml) van het vaccin zal worden toegediend.

Als een tweede dosis van 0,25 ml wordt toegediend, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis liggen.

#### Kinderen in de leeftijd jonger dan 6 maanden:

Vaccinatie wordt op dit ogenblik niet aangeraden bij deze leeftijdsgroep.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle geneesmiddelen kan Pandemrix bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Allergische reacties:**

Na vaccinatie kunnen allergische (overgevoeligheds)reacties optreden, die in uitzonderlijke gevallen zelfs kunnen resulteren in shock. Artsen zijn hiermee bekend en hebben in voorkomende gevallen een spoedbehandeling beschikbaar.

#### **Andere bijwerkingen:**

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn opgetreden met Pandemrix (H5N1) tijdens klinische studies bij volwassenen, met inbegrip van ouderen.

Bij deze klinische studies waren de meeste bijwerkingen mild van aard en kortdurend. De bijwerkingen zijn doorgaans vergelijkbaar met die van de seizoensgebonden griepvaccins. Deze bijwerkingen zijn met dezelfde frequenties ook waargenomen in klinische studies met Pandemrix (H1N1)v.

#### **Zeer vaak** (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- vermoeidheid
- pijn, roodheid, zwelling of verharding op de injectieplaats
- koorts
- pijn in spieren of gewrichten

#### **Vaak** (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

- warm gevoel, jeuk of blauwe plek op de injectieplaats
- meer zweten, rillingen, griepachtige verschijnselen

- gezwollen klieren in de hals, oksels of liesstreek

**Soms** (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

- tinteling of gevoelloosheid in handen of voeten
- slaperigheid
- duizeligheid
- diarree, braken, buikpijn, gevoel van misselijkheid
- jeuk, huiduitslag
- algeheel gevoel van niet lekker zijn
- slapeloosheid

Deze bijwerkingen verdwijnen meestal zonder behandeling binnen 1 à 2 dagen. Indien deze bijwerkingen aanhouden, **WAARSCHUW DAN UW ARTS**.

De bijwerkingen zoals hieronder vermeld zijn voorgekomen met Pandemrix (H1N1)v:

- allergische (overgevoeligheids) reacties die leiden tot een gevaarlijke bloeddrukdaling die, indien onbehandeld, kan resulteren in shock. Artsen dienen bedacht te zijn op deze mogelijkheid en spoedeisende behandeling voorhanden te hebben om in dergelijke gevallen te kunnen ingrijpen
- gegeneraliseerde huidreacties, met inbegrip van opzwellen van het gezicht en bultjes (urticaria)
- koortsstuipen
- een langdurige aandoening van overmatige slaperigheid gedurende de dag (narcolepsie) met of zonder plotselinge zwakte (kataplexie), die een val kan veroorzaken zonder bewustzijnsverlies

De bijwerkingen zoals hieronder vermeld, kunnen optreden in de dagen of weken na vaccinatie met vaccins die ieder jaar worden gegeven ter preventie van de griep. Zij kunnen ook optreden bij het gebruik van Pandemrix.

**Zelden** (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

- ernstige stekende of kloppende pijn in een of meerdere zenuwen
- lage bloedplaatjestelling die kan leiden tot bloedingen of blauwe plekken

**Zeer zelden** (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- vaatontstekingen (ontstekingen van bloedvaten die huiduitslag, gewrichtspijn en nierproblemen kunnen veroorzaken)
- zenuwstelselafwijkingen, zoals encefalomyelitis (een ontsteking van het centrale zenuwstelsel), ontsteking van zenuwen en een vorm van verlamming beter bekend als het syndroom van Guillain-Barré

Indien een van deze bijwerkingen optreedt, vertel dit dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

### **Bijwerkingen uit klinische studies bij kinderen:**

#### Kinderen van 10-17 jaar

Bij kinderen van 10-17 jaar die twee doses van 0,25 ml Pandemrix (H1N1)v kregen waren de bijwerkingen na iedere dosis gelijk aan die gerapporteerd door volwassenen alhoewel rillerigheid zeer vaak voorkwam in deze leeftijdsgroep na iedere dosis.

#### Kinderen van 3-9 jaar

Bij kinderen van 3-9 jaar die twee doses van 0,25 ml Pandemrix (H1N1)v kregen waren de bijwerkingen na iedere dosis gelijk aan die gerapporteerd door volwassenen. Daarnaast kwam bij

kinderen van 3-5 jaar diarree vaak voor en kwam rillerigheid zeer vaak voor bij kinderen van 3-9 jaar. Sommige bijwerkingen (waaronder lokale roodheid, zwelling en koorts) kwamen vaker voor na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis.

#### Kinderen van 6-35 maanden

Bij kinderen van 6-35 maanden die twee doses van 0,25 ml Pandemrix (H1N1)v kregen, waren er meer meldingen van pijn, roodheid en zwelling en daarnaast ook van koorts, slaperigheid, prikkelbaarheid en verlies van eetlust na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis. Al deze bijwerkingen werden zeer vaak gemeld na elke dosis.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

### **5. Hoe bewaart u dit geneesmiddel?**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

#### **Voordat het vaccin wordt gemengd:**

Gebruik de suspensie en de emulsie niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos, De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

#### **Nadat het vaccin is gemengd:**

Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken en bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Aanvullende informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- Het werkzame bestanddeel:  
Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen\* bevat dat overeenkomt met:  
  
A/California/07/2009 (H1N1) afgeleide stam met gebruik van NYMC X-179A,  
3,75 microgram\*\* per 0,5 ml dosis  
  
\* gekweekt op eieren  
\*\* uitgedrukt in microgram hemagglutinine
- Adjuvans:  
Het vaccin bevat een “adjuvans” (ASO3) om een betere reactie op te wekken. Dit adjuvans bevat squaleen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram).
- Andere bestanddelen:  
De andere bestanddelen zijn: polysorbaat 80, octoxynol 10, thiomersal, natriumchloride,

dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injecties.

### **Hoe ziet Pandemrix er uit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie.

De suspensie is een kleurloze, licht melkwitte vloeistof.

De emulsie is een witachtige, homogene vloeistof.

Voor toediening dienen beide bestanddelen te worden gemengd. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie.

Een verpakking Pandemrix bevat:

- een set met 50 injectieflacons met 2,5 ml suspensie (antigeen)
- twee sets met 25 injectieflacons met 2,5 ml emulsie (adjuvans)

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tel./tél.: + 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: + 420 222 001 111  
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 6938100  
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**

#### **Polska**

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

**España**

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

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tel: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf,  
Sími: +354-530 3700

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

De volgende informatie is uitsluitend bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Pandemrix bestaat uit twee componenten:  
Suspensie: multidose injectieflacon die het antigeen bevat.

Emulsie: multidose injectieflacon die het adjuvans bevat.

Vóór toediening dienen beide componenten te worden gemengd.

Instructies voor menging en toediening van het vaccin:

1. Voordat beide componenten worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur te worden gebracht; iedere injectieflacon moet worden geschud en visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
2. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met het adjuvans met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een 23-G naald. Als deze naaldgrootte echter niet beschikbaar is, kan ook een 21-G naald worden gebruikt. De injectieflacon die het adjuvans bevat, moet ondersteboven worden gehouden om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud opgezogen kan worden.
3. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
4. Het totaalvolume in de Pandemrix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden in de aanbevolen dosering (zie rubriek 3).
5. De injectieflacon dient vóór elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
6. Elke dosis van het vaccin van 0,5 ml (volledige dosis) of van 0,25 ml (halve dosis) wordt met een 1 ml spuit voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een naald met een diameter van maximaal 23-G.
7. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2°C – 8°C) of bij kamertemperatuur beneden 25°C. Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur worden gebracht voordat het wordt opgetrokken.

Het vaccin mag niet intravasculair worden toegediend.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.