

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

\* angezüchtet in Hühnereiern

\*\* Hämagglutinin

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

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

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

Sonstige Bestandteile: Der Impfstoff enthält 5 Mikrogramm Thiomersal

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion.

Die Suspension ist eine farblose, leicht opaleszente Flüssigkeit.

Die Emulsion ist eine weißliche, homogene Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen berücksichtigen verfügbare Daten aus laufenden klinischen Studien bei gesunden Personen, die eine Einzeldosis oder zwei Dosen Pandemrix (H1N1) erhalten haben, und aus klinischen Studien bei gesunden Personen, die zwei Dosen einer Variante von Pandemrix mit Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten haben.

In einigen Altersgruppen liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien (Erwachsene im Alter von 60 bis 79 Jahren und Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren), sehr begrenzte Daten aus klinischen Studien (Erwachsene im Alter von über 80 Jahren, Kinder im Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren) oder keine Daten (Kinder im Alter von unter 6 Monaten) mit einer oder beiden Varianten von Pandemrix vor. Einzelheiten siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

#### Erwachsene im Alter von über 18 Jahren

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

Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von Pandemrix (H1N1) in klinischen Studien 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.

Vorläufige Immunogenitätsdaten, die bei einer begrenzten Zahl an Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten erhoben wurden, zeigen eine weitere Immunantwort auf eine zweite Dosis von 0,25 ml, die im Abstand von 3 Wochen verabreicht wurde.

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 Impfserie 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). Wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, sollten die Voraussetzungen für unverzügliche lebensrettende Notfallmaßnahmen gegeben sein.

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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

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

Pandemrix darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

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

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

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

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

Es sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität aus klinischen Studien mit Pandemrix (H1N1) bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten verfügbar. Es liegen begrenzte Daten aus einer klinischen Studie mit Pandemrix (H1N1) bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren, sehr begrenzte Daten aus einer klinischen Studie mit Pandemrix (H1N1) bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten und begrenzte Daten aus einer Studie mit einer H5N1-Antigen enthaltenden Variante von Pandemrix bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren vor.

Sehr begrenzte Daten 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 haben, zeigen eine Erhöhung in den Häufigkeiten von Reaktionen an der Injektionsstelle und Allgemeinsymptomen (siehe Abschnitt 4.8). Insbesondere die Häufigkeiten von Fieber (axillare Temperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) können sich nach der zweiten Dosis deutlich erhöhen. Daher wird empfohlen, bei jungen Kindern (d. h. bei Kindern im Alter von bis zu ca. 6 Jahren) nach jeder Impfung die Temperatur zu überwachen und Maßnahmen zur Senkung des Fiebers einzuleiten (beispielsweise scheint die Verabreichung von antipyretischen Arzneimitteln klinisch notwendig zu sein).

Es sind begrenzte Daten aus klinischen Studien mit Pandemrix (H1N1) bei Erwachsenen im Alter von über 60 Jahren und sehr begrenzte Daten mit Pandemrix (H1N1) oder einer H5N1-Antigen enthaltenden Impfstoffvariante bei Erwachsenen im Alter von über 80 Jahren verfügbar.

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Daten nach der gleichzeitigen Verabreichung von Pandemrix (H1N1) 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). 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) 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). 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 positiven Ergebnisse könnten auf die IgM-Produktion als Antwort auf die Impfung zurückzuführen sein.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

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

Pandemrix kann stillenden Frauen verabreicht werden.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

- Klinische Studien

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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 Knochenerkrankungen

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) erhalten hatten. Folgende Daten sind verfügbar:

#### Erwachsene

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität der ersten 0,5 ml-Dosis Pandemrix (H1N1) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren (N=120) und im Alter von über 60 Jahren (N=120) untersucht wurde, waren die Nebenwirkungshäufigkeiten 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).

In einer 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) 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 einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht wurde, die zwei 0,5 ml-Dosen Pandemrix (H1N1) im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, wurde nach der zweiten Dosis keine Erhöhung der Reaktogenität im Vergleich zur ersten Dosis beobachtet. Gastrointestinale Symptome und Schüttelfrost wurden im Vergleich zu den oben berichteten Studien mit der H5N1-Impfstoffformulierung mit höheren Häufigkeiten berichtet.

#### Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren untersucht wurde, die eine halbe Erwachsenendosis (d. h. 0,25 ml) Pandemrix

(H1N1) erhalten hatten, waren die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen wie in der Tabelle gezeigt:

Nebenwirkungen	3 bis 5 Jahre	6 bis 9 Jahre
Schmerzen	60,0%	63,1%
Rötung	26,7%	23,1%
Schwellung	21,7%	23,1%
Schüttelfrost	13,3%	10,8%
Schwitzen	10,0%	6,2%
Fieber > 38°C	10,0%	4,6%
Fieber > 39°C	1,7%	0,0%
Diarrhoe	5,0%	NA
Schläfrigkeit	23,3%	NA
Reizbarkeit	20,0%	NA
Appetitlosigkeit	20,0%	NA
Arthralgie	NA	15,4%
Myalgie	NA	16,9%
Mattigkeit	NA	27,7%
Gastrointestinale Symptome	NA	13,8%
Kopfschmerzen	NA	21,5%

NA = nicht verfügbar

Es liegen zurzeit keine Daten zur Reaktogenität nach einer zweiten halben Erwachsenendosis (d. h. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren vor. In einer anderen klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren untersucht wurde, die zwei Erwachsenendosen (d. h. 0,5 ml) Pandemrix (H1N1) im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, wurde nach der zweiten Dosis jedoch ein erhöhtes Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle und von Allgemeinsymptomen im Vergleich zur ersten Dosis beobachtet.

#### 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 zwei halbe Erwachsenendosen (d. h. 0,25 ml) Pandemrix (H1N1) 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 ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$  axillar gemessen). Die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen pro Dosis waren wie in der Tabelle gezeigt:

Nebenwirkungen	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis
Schmerzen	31,4%	41,2%
Rötung	19,6%	29,4%
Schwellung	15,7%	23,5%
Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) axillar gemessen	5,9%	43,1%
Fieber ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) axillar gemessen	0,0%	3,9%
Schläfrigkeit	7,8%	35,3%
Reizbarkeit	21,6%	37,3%
Appetitlosigkeit	9,8%	39,2%

- Anwendungserfahrung nach der Markteinführung

#### Pandemrix (H1N1)

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

### Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie, allergische Reaktionen

### Erkrankungen des Nervensystems

Fieberkrämpfe

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Angioödem, allgemeine Hautreaktionen, Urtikaria

### Interpandemische (saisonale), trivalente Impfstoffe

Während der Anwendung nach der Markteinführung von interpandemischen (saisonalen), trivalenten Impfstoffen wurden weitere folgende 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.

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

Muster-Impfstoffe enthalten Influenza-Antigene, die sich von denen der gegenwärtig zirkulierenden Influenzaviren unterscheiden. Diese Antigene können als „neuartige“ Antigene betrachtet werden und simulieren eine Situation, in der die Zielpopulation für Impfungen immunologisch naiv ist. Die mit dem Muster-Impfstoff erhaltenen Daten werden eine Impfstrategie unterstützen, die wahrscheinlich für einen Pandemie-Impfstoff verwendet wird: Die Daten zur klinischen Immunogenität, Unbedenklichkeit und Reaktogenität, die mit dem Muster-Impfstoff erhalten wurden, sind für Pandemie-Impfstoffe relevant.

Aus klinischen Studien, in denen eine Variante von Pandemrix mit Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und an Tag 21 verabreicht wurde, gibt es:

- Sicherheits- und Immunogenitätsdaten von gesunden Erwachsenen, einschließlich Älteren.
- Begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten von gesunden Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren, die 0,5 ml oder 0,25 ml (d. h. die Hälfte der Dosis für Erwachsene) erhalten hatten.

- Immunogenitätsdaten von gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren, die zwei Dosen von 0,5 ml im Abstand von 3 Wochen oder 6 Monaten erhalten hatten.
- Begrenzte Immunogenitätsdaten zur Kreuzprotektion gegen den Stamm A/Indonesia/05/2005 von gesunden Erwachsenen, einschließlich Älteren, und gesunden Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren.
- Begrenzte Immunogenitätsdaten von gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren, die eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 nach einer oder zwei Dosen Pandemrix mit Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten.

Weitere Daten aus H5N1-Studien finden Sie in der Produktinformation vom pandemischen Influenza-Impfstoff (H5N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert).

### Immunantwort auf Pandemrix (H1N1)

Aus klinischen Studien mit Pandemrix (H1N1) gibt es derzeit:

- Begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren erhoben wurden.
- Begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die nach der Verabreichung von zwei Dosen von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren erhoben wurden.
- Sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Erwachsenen im Alter von über 80 Jahren erhoben wurden.
- Begrenzte Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis von 0,25 ml oder 0,5 ml Pandemrix (H1N1) bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren erhoben wurden.
- Begrenzte Sicherheitsdaten, die nach der Verabreichung von 0,25 ml oder von zwei Dosen von 0,5 ml Pandemrix (H1N1) bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren erhoben wurden.
- Sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer halben Einzeldosis für Erwachsene (d. h. 0,25 ml) von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren erhoben wurden.
- Sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer halben Einzeldosis für Erwachsene (d. h. 0,25 ml) von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten erhoben wurden.

### **Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren**

In zwei klinischen Studien (D-Pan H1N1-007 und D-Pan H1N1-008), in denen die Immunogenität eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like bei gesunden Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht wurde, waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like					
	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	
	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]

Seroprotektionsrate <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]
Serokonversionsrate <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]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]

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

<sup>2</sup>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;

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

### Ältere (über 60 Jahre)

In der klinischen Studie D-Pan H1N1-008 wurde außerdem die Immunogenität des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like bei gesunden Probanden (N=120) im Alter von über 60 Jahren (eingeteilt in Altersbereiche von 61-70 Jahre, 71-80 Jahre und über 80 Jahre) untersucht. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren 21 Tage nach der ersten Dosis wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like					
	61 bis 70 Jahre		71 bis 80 Jahre		>80 Jahre	
	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=5 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=3 [95% KI]
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	88,0% [78,4; 94,4]	81,4% [66,6; 91,6]	87,5% [73,2; 95,8]	82,6% [61,2; 95,0]	80,0% [28,4; 99,5]	66,7% [9,4; 99,2]
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	80,0% [69,2; 88,4]	81,4% [66,6; 91,6]	77,5% [61,5; 89,2]	82,6% [61,2; 95,0]	80,0% [28,4; 99,5]	66,7% [9,4; 99,2]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94; 28,78]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58; 36,88]	18,4 [4,3; 78,1]	17,95 [0,55; 582,25]

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

<sup>2</sup>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;

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

### Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren

In zwei klinischen Studien wurde die Immunogenität einer halben Erwachsenendosis (0,25 ml) und einer ganzen Erwachsenendosis (0,5 ml) vom AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren 21 Tage nach der ersten Dosis wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like	
	Halbe Dosis	Ganze Dosis

	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=58 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=38 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=97 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=61 [95% KI]
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	98,3% [90,8; 100]	97,4% [86,2; 99,9]	100% [96,3; 100]	100% [94,1; 100]
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	96,6% [88,1; 99,6]	97,4% [86,2; 99,9]	96,9% [91,2; 99,4]	100% [94,1; 100]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	46,7 [34,8; 62,5]	67,0 [49,1; 91,3]	69,0 [52,9; 68,4]	95,8 [78,0; 117,7]

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

<sup>2</sup>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;

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteltiter (GMT) nach und vor der Impfung.

### Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer klinischen Studie, in der Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren eine halbe Erwachsenendosis (0,25 ml) des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like erhielten, waren die Anti-HA-Antikörperantworten 21 Tage nach der ersten Dosis wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like			
	3 bis 5 Jahre		6 bis 9 Jahre	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=30 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=27 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=30 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=29 [95% KI]
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	100% [88,4; 100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	100% [88,4; 100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	32,4 [25,4; 41,2]	36,4 [29,1; 45,4]	36,3 [28,0; 47,2]	37,4 [28,7; 48,7]

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

<sup>2</sup>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;

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteltiter (GMT) nach und vor der Impfung.

### 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 Erwachsenendosis (d. h. 0,25 ml) wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like						
	6 bis 11 Monate			12 bis 23 Monate <sup>4</sup>		24 bis 35 Monate <sup>4</sup>	
	Nach der	Nach der	Nach der	Nach der	Nach der	Nach der	Nach der

	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
	Insgesamt eingeschlossene Probanden [95% KI]		Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden [95% KI]		Insgesamt eingeschlossene Probanden [95% KI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	100% [80,5; 100]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	94,1% [71,3; 99,9]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

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

<sup>2</sup>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;

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (GMT) nach und vor der Impfung;

<sup>4</sup>Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ.

Die klinische Relevanz des Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titers  $\geq 1:40$  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 (66,7% 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, wurde in tierexperimentellen Studien im Frettchen-Modell untersucht.

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Durchstechflasche mit Suspension:*

Polysorbat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Natriummonohydrogenphosphat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Kaliumchlorid (KCl)

Magnesiumchlorid (MgCl<sub>2</sub>)

Wasser für Injektionszwecke

*Durchstechflasche mit Emulsion:*

Natriumchlorid (NaCl)

Natriummonohydrogenphosphat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

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 wurde für den gemischten Impfstoff für 24 Stunden bei 25°C gezeigt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Eine Packung enthält:*

- Eine Packung mit 50 Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit 2,5 ml Suspension 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) Raumtemperatur erreicht haben. 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 Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit dem Antigen gegeben wird.
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 Spritze zur Injektion entnommen und intramuskulär verabreicht.
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 Raumtemperatur erreicht haben.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/452/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.05.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

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