

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

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

Pandemrix, suspensie en emulsie voor injectie  
Pandemisch 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/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-179A) 3,75 microgram\*\*

\* gekweekt in eieren

\*\* hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de aanbevelingen van de WHO en het EU-besluit voor een pandemie.

AS03-adjuvans bestaat uit squaleen (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 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 in een officieel afgekondigde pandemische situatie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Pandemisch influenzavaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

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

#### Dosering

De doseringsadviezen houden rekening met de beschikbare gegevens van lopende klinische studies bij gezonde proefpersonen die een enkele dosis of twee doses Pandemrix (H1N1) kregen en van klinische studies bij gezonde proefpersonen, die twee doses kregen van een Pandemrix bevattende versie met HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Bij sommige leeftijdsgroepen zijn er beperkte klinische studiegegevens (volwassenen tussen 60 en 79 jaar en kinderen van 10 tot 17 jaar), zeer beperkte klinische studiegegevens (ouderen van 80 jaar en ouder, kinderen van 6 maanden tot 9 jaar) of geen gegevens (kinderen jonger dan 6 maanden) met een of beide versies van Pandemrix zoals aangegeven in rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1.

Volwassenen van 18 jaar en ouder:

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

Immunogeniteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van Pandemrix (H1N1) uit klinische studies suggereren dat een eenmalige dosis voldoende zou kunnen zijn.

Wanneer een tweede dosis wordt gegeven, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken zitten tussen de eerste en de tweede dosis.

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.

Voorlopige immunogeniteitsgegevens verkregen bij een beperkt aantal kinderen in de leeftijd van 6-35 maanden wijzen uit, dat er een verdere immuunrespons is op 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. Wanneer vaccinatie noodzakelijk wordt geacht, dan moet directe reanimatieapparatuur beschikbaar zijn voor noodgevallen.

Zie rubriek 4.4.

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

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met 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.

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen met hevige koorts of acute infecties, mits de pandemische situatie dit toestaat.

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.

Er zijn geen gegevens over de toediening van AS03-adjuvansvaccins voor of na toediening van andere influenzavaccins, bestemd voor prepandemisch of pandemisch gebruik.

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) over veiligheid en immunogeniteit bij kinderen jonger dan 6 maanden. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar uit een klinische studie met Pandemrix (H1N1) bij gezonde kinderen in de leeftijd van 10 tot 17 jaar, zeer beperkte gegevens beschikbaar uit een klinische studie met Pandemrix (H1N1) bij gezonde kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden en beperkte gegevens uit een studie met een Pandemrix versie die H5N1 antigenen bevat bij kinderen in de leeftijd van 3-9 jaar.

Zeer beperkte gegevens 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, wijzen op een toename van het aantal injectieplaatsreacties en algemene symptomen (zie rubriek 4.8). In het bijzonder kan het aantal gevallen van koorts (okselt temperatuur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) behoorlijk toenemen na de tweede dosis. Daarom wordt aangeraden bij jonge kinderen (tot circa 6 jaar oud) na iedere vaccinatie 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 beperkte gegevens beschikbaar uit klinische studies met Pandemrix (H1N1) bij volwassenen ouder dan 60 jaar en zeer beperkte gegevens met Pandemrix (H1N1) of een Pandemrix versie die H5N1 antigenen bevat bij volwassenen ouder dan 80 jaar.

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

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

Gegevens verkregen over gelijktijdige toediening van Pandemrix H1N1 met een seizoensinflenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix gesplitst virion, geïnactiveerd vaccin) bij gezonde volwassenen ouder dan 60 jaar wezen niet op enige significante interferentie met de immuunrespons van Pandemrix H1N1. De immuunrespons 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 seizoensinflenzavaccins zonder adjuvans (met toediening in tegenovergestelde ledematen).

Gegevens verkregen na toediening van een seizoensinflenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix, gesplitst virion vaccin) drie weken voor toediening van een dosis Pandemrix (H1N1) bij gezonde volwassenen ouder dan 60 jaar wijzen niet op enige significante interferentie met de immuunrespons

op Pandemrix H1N1. Daarom tonen de gegevens aan dat Pandemrix drie weken na de toediening van seizoensinflenzavaccins zonder adjuvans mag worden toegediend.

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**

Er zijn op dit ogenblik geen gegevens beschikbaar over gebruik van Pandemrix bij zwangere vrouwen. Gegevens van zwangere vrouwen die werden gevaccineerd met andere geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet op misvormingen of op foetale of neonatale toxiciteit.

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

Het gebruik van Pandemrix kan worden overwogen gedurende de zwangerschap indien dit noodzakelijk wordt geacht, dit met inachtneming van de officiële richtlijnen.

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 volgens frequentie van voorkomen:

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 hadden gekregen met de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) stam.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van 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 bindweefselstoornissen

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 kregen. De beschikbare gegevens zijn als volgt:

### Volwassenen

In een klinische studie, waarin de reactogeniciteit van de eerste 0,5 ml dosis van Pandemrix (H1N1) werd onderzocht bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud (n=120) en ouder dan 60 jaar (n=120), was de frequentie van de bijwerkingen 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).

In een 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 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 een klinische studie, waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij kinderen van 10 tot 17 jaar oud, die twee 0,5 ml doses (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix H1N1 kregen, was er geen toename van de reactogeniciteit na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.

Maagdarmstelselverschijnselen en rillingen werden in hogere aantallen gemeld in vergelijking met de bovenvermelde aantallen uit de studies met de H5N1 vaccinformulering.

### Kinderen van 3-9 jaar oud

In een klinische studie, waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij kinderen van 3 tot 5 en van 6 tot 9 jaar oud, die een halve volwassenendosis (dus 0,25 ml) van Pandemrix (H1N1) kregen, was de frequentie van de volgende bijwerkingen zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerking	3-5 jaar	6-9 jaar
------------	----------	----------

pijn	60,0%	63,1%
roodheid	26,7%	23,1%
zwellen	21,7%	23,1%
rillingen	13,3%	10,8%
zweten	10,0%	6,2%
koorts >38°C	10,0%	4,6%
koorts >39°C	1,7%	0,0%
diarree	5,0%	NA
suf voelen	23,3%	NA
prikkelbaarheid	20,0%	NA
verlies van eetlust	20,0%	NA
artralgie	NA	15,4%
myalgie	NA	16,9%
vermoeidheid	NA	27,7%
maagdarmstelsel	NA	13,8%
hoofdpijn	NA	21,5%

NA= niet beschikbaar

Op dit ogenblik zijn er geen gegevens beschikbaar over de reactogeniciteit na een tweede halve volwassenendosis (d.w.z. 0,25 ml) van Pandemrix (H1N1) bij kinderen van 3-9 jaar oud. In een andere klinische studie, die de reactogeniciteit onderzocht bij kinderen van 3-9 jaar oud, die twee volwassenendoses (d.w.z. 0,5 ml) (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix (H1N1) kregen, werd er echter een toename waargenomen van injectieplaatsreacties en algemene symptomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.

#### 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 twee halve volwassenendoses (d.w.z. 0,25 ml) (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix (H1N1) 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 ( $\geq 38$  °C). De frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen was zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerkingen	Na dosis 1	Na dosis 2
pijn	31,4%	41,2%
roodheid	19,6%	29,4%
zwellen	15,7%	23,5%
koorts (>38 °C) (okseltemperatuur)	5,9%	43,1%
koorts ( $\geq 39$ °C) (okseltemperatuur)	0,0%	3,9%
duizeligheid	7,8%	35,3%
prikkelbaarheid	21,6%	37,3%
verlies van eetlust	9,8%	39,2%

- Post-marketing-surveillance

#### Pandemrix H1N1v

Behalve de bijwerkingen gemeld bij de klinische studies, werden de volgende bijwerkingen gemeld gedurende de post-marketing ervaringen met Pandemrix H1N1v:

#### Immuunsysteemaandoeningen:

anafylaxie, allergische reacties

#### Zenuwstelselaandoeningen

koortsstuipen

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

angio-oedeem, gegeneraliseerde huidreacties, urticaria

#### Interpandemische trivalente vaccins

Uit post-marketing-surveillance van interpandemische, trivalente 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 overgevoelighedsreacties 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.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zal regelmatig alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SmPC worden aangepast.

Mock-up vaccins bevatten influenza-antigenen die verschillen van de momenteel circulerende influenzavirussen. Deze antigenen kunnen worden beschouwd als ‘nieuwe’ antigenen. Hiermee wordt een situatie gesimuleerd waarin de te vaccineren populatie immunologisch naïef is. Gegevens verkregen met een mock-up vaccin zullen een vaccinatiestrategie ondersteunen die wellicht zal worden gebruikt voor het pandemisch vaccin: klinische gegevens over de immunogeniciteit, veiligheid en reactogeniciteit verkregen met mock-up vaccins zijn relevant voor de pandemische vaccins.

Klinische studies waarbij op dag 0 en dag 21 een versie van Pandemrix werd toegediend dat HA afkomstig uit A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat, verschaffen:

- veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens bij gezonde volwassenen, met inbegrip van ouderen
- beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens bij gezonde kinderen van 3-9 jaar oud, die 0,5 ml of 0,25 ml (dus de halve volwassenendosis) kregen
- immunogeniciteitsgegevens bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud, die twee doses van 0,5 ml kregen met een tussenperiode van 3 weken of 6 maanden

- beperkte kruisreactieve immunogeniciteitsgegevens tegen A/Indonesia/5/2005 bij gezonde volwassenen, met inbegrip van ouderen en bij gezonde kinderen van 3-9 jaar oud
- beperkte immunogeniciteitsgegevens bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud, die een dosis kregen van AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Indonesia/5/2005 bevat, toegediend na een of twee doses van Pandemrix, dat HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Voor aanvullende gegevens uit de H5N1 studies, gelieve u de productinformatie te raadplegen van het Pandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans) van GlaxoSmithKline Biologicals.

#### Immuunrespons op Pandemrix (H1N1)

Op dit ogenblik verschaffen klinische studies met Pandemrix (H1N1):

- beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een eenmalige dosis van Pandemrix (H1N1) bij gezonde volwassenen van 18-79 jaar oud
- beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen na toediening van twee doses Pandemrix (H1N1) bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar oud.
- zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een eenmalige dosis van Pandemrix (H1N1) bij gezonde volwassenen van ouder dan 80 jaar
- beperkte immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een eenmalige dosis van 0,25 ml of 0,5 ml van Pandemrix (H1N1) bij gezonde kinderen van 10-17 jaar oud
- beperkte veiligheidsgegevens verkregen na toediening van 0,25 ml of twee doses van 0,5 ml van Pandemrix (H1N1) bij gezonde kinderen van 10-17 jaar oud
- zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een eenmalige dosis van een halve volwassenendosis (d.w.z. 0,25 ml) van Pandemrix (H1N1) bij gezonde kinderen van 3-9 jaar oud
- zeer beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een eenmalige dosis van de halve volwassenendosis (d.w.z. 0,25 ml) van Pandemrix (H1N1) bij gezonde kinderen van 6-35 maanden oud

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

Bij twee klinische studies (D-Pan H1N1-007 en D-Pan H1N1-008) waarin de immunogeniciteit werd geëvalueerd van AS03-adjuvans vaccin met 3,75 µg HA, afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam, was de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons bij gezonde proefpersonen van 18-60 jaar 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 1e dosis		21 dagen na 2e dosis		21 dagen na 1e 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]
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]

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]
Seroconversie-factor <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> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (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.

### Ouderen (> 60 jaar oud)

Studie D-Pan H1N1-008 onderzocht ook de immunogeniciteit van AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam bevat, bij gezonde proefpersonen (n=120) van > 60 jaar oud (gestratificeerd in reeksen van 61 tot 70, 71 tot 80 en > 80 jaar oud).

De anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste dosis was als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	61-70 jaar		71-80 jaar		>80 jaar	
	Totaal aantal geïncubeerde personen n=75 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=43 [95 % BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen n=40 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=23 [95 % BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen n=5 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=3 [95 % BI]
Seroprotectie <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]
Seroconversie <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]
Seroconversiefactor <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> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (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.

### Kinderen van 10-17 jaar oud

Twee klinische studies onderzochten de immunogeniciteit van een halve (0,25 ml) en een hele (0,5 ml) volwassenendosis van AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam bevat, bij gezonde kinderen van 10-17 jaar oud. De anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste dosis was als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam			
	halve dosis		hele dosis	
	Totaal aantal geïncubeerde	Aantal personen seronegatief voor	Totaal aantal geïncubeerde	Aantal personen seronegatief voor

	personen n=58 [95% BI]	vaccinatie n=38 [95% BI]	personen n=97 [95% BI]	vaccinatie n=61 [95% BI]
Seroprotectie <sup>1</sup>	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Seroconversie <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]
Seroconversiefactor <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> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (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.

### Kinderen van 3 tot 9 jaar oud

In een klinische studie, waarin kinderen van 3 tot 9 jaar oud een halve volwassenendosis (0,25 ml) kregen van AS03-adjuvans vaccin met 3,75  $\mu$ g HA, afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam, was de anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste dosis als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam			
	3-5 jaar		6-9 jaar	
	Totaal aantal geïncubeerde personen n=30 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=27 [95% BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen n=30 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=29 [95% BI]
Seroprotectie <sup>1</sup>	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Seroconversie <sup>2</sup>	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Seroconversiefactor <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> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (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.

### Kinderen van 6-35 maanden oud

In een klinische studie 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 halve volwassenendosis (d.w.z. 0,25 ml) en 21 dagen na de tweede halve volwassenendosis (d.w.z. 0,25 ml) als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam						
	6-11 maanden			12-23 maanden <sup>4</sup>		24-35 maanden <sup>4</sup>	
	na 1e dosis	na 2e dosis	na 1e dosis	na 1e dosis	na 2e dosis	na 1e dosis	na 2e dosis
	Totaal aantal		Aantal	Totaal aantal		Totaal aantal	

	geïncubeerde personen [95 % BI]		personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]	geïncubeerde personen [95 % BI]		geïncubeerde personen [95 % BI]	
	n=17	n=17		n=17	n=16	n=16	n=17
Seroprotectie <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]
Seroconversie <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]
Seroconversiefactor <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> seroprotectie: deel van de proefpersonen met hemagglutineringsremming (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> alle proefpersonen seronegatief voor vaccinatie

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

Analyse van een subgroep van 36 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden wees uit, dat 80,6% 21 dagen na de eerste dosis een 4-voudige verhoging in serum neutraliserende antilichamen had (66,7% bij 12 proefpersonen van 6 tot 11 maanden oud, 91,7 % bij 12 proefpersonen van 12 tot 23 maanden oud en 83,3 % bij 12 proefpersonen van 24 tot 35 maanden oud).

#### 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.

## **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.

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) 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 spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen.
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 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 spuit voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend.
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 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.emea.europa.eu/>.