

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

A/California/07/2009 (H1N1)-ähnlicher Stamm NYMC X-179A 3,75 Mikrogramm**

* angezüchtet in Hühnereiern

** Hämagglutinin

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Der Impfstoff enthält 5 Mikrogramm Thiomersal

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 bis gelbliche, homogene, milchige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Influenza verursacht durch das A (H1N1)v 2009-Virus. Pandemrix sollte nur angewendet werden, wenn die jährlich empfohlenen, saisonalen, trivalenten bzw. quadrivalenten Influenza-Impfstoffe nicht verfügbar sind und eine Immunisierung gegen (H1N1)v als notwendig erachtet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Anwendung von Pandemrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen berücksichtigen Sicherheits- und Immunogenitätsdaten aus klinischen Studien bei gesunden Personen.
Einzelheiten siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten vor.

Erwachsene im Alter von über 18 Jahren

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

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

Wenn eine zweite Impfstoffdosis verabreicht wird, sollte zwischen der ersten und der zweiten Dosis ein Abstand von mindestens drei Wochen eingehalten werden.

Für Informationen zur Immunantwort auf eine oder zwei Dosen Pandemrix (H1N1)v, einschließlich Antikörperspiegel nach 6 und 12 Monaten, siehe Abschnitt 5.1.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren

Die Dosierung kann entsprechend der Dosierungsempfehlung für Erwachsene erfolgen.

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren

1 Dosis von 0,25 ml an einem vereinbarten Termin.

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

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

Kinder im Alter von unter 6 Monaten

Es liegen keine Daten vor.

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

Art der Anwendung

Pandemrix ist intramuskulär zu injizieren, vorzugsweise in den M. deltoideus oder in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (je nach Muskelmasse).

Hinweise zum Vermischen des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Frühere anaphylaktische (lebensbedrohliche) Reaktion auf einen der Bestandteile des Impfstoffes oder auf in Spuren enthaltene Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdeoxycholat).

Die Impfung bei Personen, die an einer schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung oder an einer akuten Infektion leiden, sollte auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit (andere als anaphylaktische Reaktionen) gegen den Wirkstoff, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Pandemrix darf unter keinen Umständen intravasal 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.

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

Es wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt (siehe Abschnitt 5.1).

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

Epidemiologische Studien in einigen europäischen Staaten bezüglich Pandemrix zeigten ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen. Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von bis zu 20 Jahren) zeigten diese Studien 1,4 bis 8 zusätzliche Fälle auf 100.000 geimpfte Personen. Verfügbare epidemiologische Daten bei Erwachsenen im Alter von über 20 Jahren zeigten ungefähr 1 zusätzlichen Fall auf 100.000 geimpfte Personen. Diese Daten deuten darauf hin, dass mit zunehmendem Alter der Geimpften bei der Impfung das übermäßige Risiko tendenziell zurückgeht.

Der Zusammenhang zwischen der Impfung mit Pandemrix und Narkolepsie wird zurzeit noch untersucht. Pandemrix sollte nur angewendet werden, wenn die jährlich empfohlenen, saisonalen, trivalenten bzw. quadrivalenten Influenza-Impfstoffe nicht verfügbar sind und eine Immunisierung gegen (H1N1)v als notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

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

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

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-

klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

In einer klinischen Studie wurde ein nicht-adjuvantierter, saisonaler Influenza-Impfstoff (Influsplit SSW, wie oben) drei Wochen nach der Verabreichung der zweiten Dosis von Pandemrix verabreicht (zwei Dosen Pandemrix wurden im Abstand von 21 Tagen gegeben). Es wurde eine verminderte Immunantwort auf Influsplit SSW im Vergleich zu Personen beobachtet, die zuvor kein Pandemrix erhalten hatten. Es ist nicht bekannt, ob dieses Ergebnis auch beobachtet würde, wenn zuvor nur eine Dosis Pandemrix verabreicht worden wäre oder zwischen der Verabreichung des nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoffes und der Verabreichung von Pandemrix mehr Zeit vergangen wäre. Nicht-adjuvantierte, saisonale Influenza-Impfstoffe sollten vorzugsweise vor oder gleichzeitig mit der ersten Dosis Pandemrix verabreicht werden.

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

Es wird möglicherweise bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie keine ausreichende Immunantwort erzielt.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Pandemrix kann stillenden Frauen verabreicht werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien wurden die Nebenwirkungshäufigkeiten bei mehr als 1.000 Probanden im Alter von 18 Jahren und älter untersucht, die Pandemrix (H1N1)v erhalten hatten.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren waren die am häufigsten nach der Impfung berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (87,8%), Müdigkeit (32,9%), Kopfschmerzen (28,1%), Arthralgie (17,9%), Myalgie (30,0%), Schüttelfrost (19,4%), Schwellung an der Injektionsstelle (11,5%) und Schwitzen (11,3%).

Bei Personen im Alter von über 60 Jahren waren die am häufigsten nach der Impfung berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (59,0%), Myalgie (20,6%), Müdigkeit (17,9%), Kopfschmerzen (17,6%) und Arthralgie (14,3%).

Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen pro Dosis ist wie folgt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Klinische Studien		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Parästhesie, Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden (wie Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen,

		Übelkeit)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	verstärktes Schwitzen
	Gelegentlich	Pruritus, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost
	Häufig	Rötung und Juckreiz an der Injektionsstelle, Fieber
	Gelegentlich	Verhärtung und Wärme an der Injektionsstelle, grippeähnliche Beschwerden, Unwohlsein
Anwendungserfahrung nach der Markteinführung von Pandemrix (H1N1)v		
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaxie, allergische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems		Fieberkrämpfe
	Sehr selten ¹	Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (siehe Abschnitt 4.4)
		Schläfrigkeit ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Angioödem, allgemeine Hautreaktionen, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Entzündung, Verhärtung, Ekchymose)
Anwendungserfahrung nach der Markteinführung von trivalenten, saisonalen Influenza-Impfstoffen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	vorübergehende Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Neuralgie
	Sehr selten	Neurologische Erkrankungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Vaskulitis mit vorübergehend renaler Beteiligung

¹Häufigkeit basierend auf einem geschätzten, zuordenbaren Risiko aus epidemiologischen Studien in einigen europäischen Staaten (siehe Abschnitt 4.4).

²Berichtet bei Patienten mit Narkolepsie und als vorübergehendes Ereignis nach der Impfung.

In klinischen Studien, in denen die Reaktogenität bei Erwachsenen im Alter von über 18 Jahren untersucht wurde, die zwei 0,5 ml-Dosen Pandemrix (H1N1)v erhalten hatten, wurden nach der zweiten Dosis die abgefragten Allgemeinsymptome (wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schüttelfrost, Schwitzen und Fieber) mit höherer Häufigkeit als nach der ersten Dosis beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren

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

Nebenwirkungen	10-17 Jahre			
	Halbe Erwachsenenendosis		Erwachsenendosis	
	Nach der 1. Dosis N=118	Nach der 2. Dosis N=117	Nach der 1. Dosis N=98	Nach der 2. Dosis N=93
Schmerzen	73,7%	68,4%	92,9%	96,8%

Rötung	22,9%	31,6%	21,4%	28,0%
Schwellung	30,5%	25,6%	41,8%	53,8%
Schüttelfrost	20,3%	16,2%	14,3%	26,9%
Schwitzen	7,6%	6,8%	5,1%	7,5%
Fieber > 38°C	1,7%	5,1%	3,1%	9,7%
Fieber > 39°C	1,7%	1,7%	0,0%	1,1%
Arthralgie	9,3%	15,4%	26,5%	34,4%
Myalgie	22,0%	23,1%	34,7%	47,3%
Müdigkeit	28,0%	27,4%	40,8%	51,6%
Gastrointestinale Beschwerden	11,0%	12,0%	6,1%	6,5%
Kopfschmerzen	35,6%	35,0%	41,8%	53,8%

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

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

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

NA = nicht verfügbar

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten untersucht wurde, die entweder zwei 0,25 ml-Dosen (halbe Erwachsenenendosis) oder zwei 0,5 ml-Dosen (Erwachsenendosis) Pandemrix (H1N1)v im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, wurde nach der zweiten Dosis ein erhöhtes Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle und von Allgemeinsymptomen im Vergleich zur ersten Dosis beobachtet, insbesondere bei den Häufigkeiten von Fieber (> 38°C axillar gemessen). Die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen pro Dosis waren wie in der Tabelle gezeigt:

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunantwort auf Pandemrix (H1N1)v

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

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

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like							
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008			
	21 Tage nach der 1. Dosis		21 Tage nach der 2. Dosis		21 Tage nach der 1. Dosis		21 Tage nach der 2. Dosis	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=60	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=59	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=120	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=66	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren

	[95% KI]	N=37 [95% KI]	[95% KI]	N=37 [95% KI]	[95% KI]	N=76 [95% KI]	[95% KI]	N=42 [95% KI]
Sero- protektions- rate ¹	100% [94,0; 100]	100% [90,5; 100]	100% [93,9; 100]	100% [90,5; 100]	97,5% [92,9; 99,5]	96,1% [88,9; 99,2]	100% [94,6; 100]	100% [91,6; 100]
Sero- konversions- rate ²	98,3% [91,1; 100]	100% [90,5; 100]	98,3% [90,9; 100]	100% [90,5; 100]	95,0% [89,4; 98,1]	96,1% [88,9; 99,2]	98,5% [91,8; 100]	100% [91,6; 100]
Sero- konversions- faktor ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]	69,7 [53,79; 90,32]	105,9 [81,81; 137,08]

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

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

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

6 Monate nach der ersten Dosis war die Seroprotektionsrate wie folgt:

Anti-HA- Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	6 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		6 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		6 Monate nach 1 Dosis von 0,5 ml	
	Insgesamt einge- schlossene Probanden N=59 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=35 [95% KI]	Insgesamt einge- schlossene Probanden N=67 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=43 [95% KI]	Insgesamt einge- schlossene Probanden N=51 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=32 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	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]

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

12 Monate nach der ersten Dosis war die Seroprotektionsrate wie folgt:

Anti-HA- Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	12 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		12 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		12 Monate nach 1 Dosis von 0,5 ml	
	Insgesamt einge- schlossene Probanden N=59 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=36 [95% KI]	Insgesamt einge- schlossene Probanden N=67 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=43 [95% KI]	Insgesamt einge- schlossene Probanden N=52 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=32 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	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]

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

In Studie D-Pan H1N1-008 waren die neutralisierenden Antikörperantworten wie folgt:

neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-like ¹					
	Nach 2 Dosen von 0,5 ml			Nach 1 Dosis von 0,5 ml		
	Tag 21 N=22	Tag 42 N=22	Monat 6 N=22	Tag 21 N=17	Tag 42 N=17	Monat 6 N=17
Ansprechrate auf die Impfung ²	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]

¹ähnliches Antigen wie A/California/7/2009 (H1N1)v-like.

²Anteil geimpfter Personen, die anfangs seronegativ waren und nach der Impfung einen Antikörpertiter von $\geq 1:32$ erreichten, oder anfangs seropositiv waren und nach der Impfung einen mindestens 4-fach höheren Antikörpertiter im Vergleich zum Antikörpertiter vor der Impfung erreichten.

Ältere (über 60 Jahre)

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

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

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

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

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

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like			
	>80 Jahre			
	21 Tage nach der 1. Dosis		21 Tage nach der 2. Dosis	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=5 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=3 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=3 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=1 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	80,0%	66,7%	100%	100%

	[28,4; 99,5]	[9,4; 99,2]	[29,2; 100]	[2,5; 100]
Serokonversionsrate ²	80,0% [28,4; 99,5]	66,7% [9,4; 99,2]	100% [29,2; 100]	100% [2,5; 100]
Serokonversionsfaktor ³	18,4 [4,3; 78,1]	17,95 [0,55; 582,25]	25,49 [0,99; 654,60]	64,0

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

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

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

6 Monate nach der ersten Dosis war die Seroprotektionsrate wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like							
	61 bis 70 Jahre				71 bis 80 Jahre			
	6 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		6 Monate nach 1 Dosis von 0,5 ml		6 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		6 Monate nach 1 Dosis von 0,5 ml	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=41 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=23 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=33 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=19 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=24 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=15 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=15 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=7 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	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]

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

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like		
	>80 Jahre		
	6 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		6 Monate nach 1 Dosis von 0,5 ml
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=3 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=1 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden ² N=2 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	100% [29,2; 100]	100% [2,5; 100]	50,0% [1,3; 98,7]

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

²Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ.

12 Monate nach der ersten Dosis war die Seroprotektionsrate wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like							
	61 bis 70 Jahre				71 bis 80 Jahre			
	12 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		12 Monate nach 1 Dosis von 0,5 ml		12 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		12 Monate nach 1 Dosis von 0,5 ml	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden	Probanden, die vor der Impfung seronegativ	Insgesamt eingeschlossene Probanden	Probanden, die vor der Impfung seronegativ	Insgesamt eingeschlossene Probanden	Probanden, die vor der Impfung seronegativ	Insgesamt eingeschlossene Probanden	Probanden, die vor der Impfung seronegativ

	N=40 [95% KI]	waren N=23 [95% KI]	N=33 [95% KI]	waren N=19 [95% KI]	N=25 [95% KI]	waren N=16 [95% KI]	N=15 [95% KI]	waren N=7 [95% KI]
Sero- protektions- rate ¹	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]

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

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like		
	>80 Jahre		
	12 Monate nach 2 Dosen von 0,5 ml		12 Monate nach 1 Dosis von 0,5 ml
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=3 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=1 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden ² N=2 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	100% [29,2; 100]	100% [2,5; 100]	50,0% [1,3; 98,7]

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

²Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ.

Die neutralisierenden Antikörperantworten bei Personen im Alter von über 60 Jahren waren wie folgt:

neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-like ¹					
	Nach 2 Dosen von 0,5 ml			Nach 1 Dosis von 0,5 ml		
	Tag 21 N=22	Tag 42 N=22	Monat 6 N=22	Tag 21 N=18	Tag 42 N=18	Monat 6 N=18
Ansprechrate auf die Impfung ²	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]

¹ähnliches Antigen wie A/California/7/2009 (H1N1)v-like.

²Anteil geimpfter Personen, die anfangs seronegativ waren und nach der Impfung einen Antikörpertiter von $\geq 1:32$ erreichten, oder anfangs seropositiv waren und nach der Impfung einen mindestens 4-fach höheren Antikörpertiter im Vergleich zum Antikörpertiter vor der Impfung erreichten.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren

In zwei klinischen Studien wurde die Verabreichung einer halben Erwachsenendosis (0,25 ml) und einer ganzen Erwachsenendosis (0,5 ml) Pandemrix bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren 21 Tage nach der ersten und nach der zweiten Dosis wie folgt:

Anti-HA- Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like			
	Halbe Dosis (D-Pan-H1N1-023)		Ganze Dosis (D-Pan-H1N1-010)	
	Gesamte Probanden ⁴ [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren [95% KI]	Gesamte Probanden ⁴ [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren [95% KI]

	Nach der 1. Dosis N=54	Nach der 2. Dosis N=54	Nach der 1. Dosis N=37	Nach der 2. Dosis N=37	Nach der 1. Dosis N=92	Nach der 2. Dosis N=88	Nach der 1. Dosis N=59	Nach der 2. Dosis N=57
Sero- protektions- rate ¹	98,1% [90,1; 100]	100% [93,4; 100]	97,3% [85,8; 99,9]	100% [90,5; 100]	100% [96,1; 100]	100% [95,9; 100]	100% [93,9; 100]	100% [93,7; 100]
Sero- konversions rate ²	96,3% [87,3; 99,5]	98,1% [90,1; 100]	97,3% [85,8; 99,9]	100% [90,5; 100]	96,7% [90,8; 99,3]	96,6% [90,4; 99,3]	100% [93,9; 100]	100% [93,7; 100]
Sero- konversions faktor ³	48,29 [35,64; 65,42]	107,74 [76,64; 151,45]	67,7 [49,21; 93,05]	187,92 [150,67; 234,38]	72,2 [57,2; 91,2]	139,1 [105,7; 183,1]	99,4 [81,0; 122,1]	249,8 [212,9; 293,2]

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

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

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

⁴Gemäß dem Protokoll.

Die Seroprotektionsraten bei Kindern, die zwei halbe Dosen (0,25 ml) erhalten hatten, lagen am Tag 180 bei 100%.

12 Monate nach der ersten Dosis war die Seroprotektionsrate bei den Kindern, die zwei halbe Dosen (0,25 ml) erhalten haben, 90,2% und 100% bei den Kindern, die zwei ganze Dosen (0,5 ml) erhalten haben.

Die neutralisierenden Antikörperantworten waren wie folgt:

neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-like ¹					
	Halbe Dosis			Ganze Dosis		
	Nach der 1. Dosis N=13	Nach der 2. Dosis N=14	Monat 6 N=13	Nach der 1. Dosis N=30	Nach der 2. Dosis N=29	Monat 12 N=28
Ansprechrate auf die Impfung ²	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]

¹ähnliches Antigen wie A/California/7/2009 (H1N1)v-like.

²Anteil geimpfter Personen, die anfangs seronegativ waren und nach der Impfung einen Antikörpertiter von $\geq 1:32$ erreichten, oder anfangs seropositiv waren und nach der Impfung einen mindestens 4-fach höheren Antikörpertiter im Vergleich zum Antikörpertiter vor der Impfung erreichten.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

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

Anti-HA- Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like		
	3 bis 5 Jahre		
	Halbe Erwachsenenendosis (D-Pan-H1N1-023)		Erwachsenendosis ⁵ (D-Pan-H1N1-010)
	Gesamte Probanden ⁴ N=28 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=26	Gesamte Probanden ⁴ N=51 [95% KI]

			[95% KI]			
	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate ¹	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8; 100]	100% [93,0; 100]	100% [93,0; 100]
Serokonversionsrate ²	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8; 100]	100% [93,0; 100]	100% [93,0; 100]
Serokonversionsfaktor ³	33,62 [26,25; 43,05]	237,68 [175,28; 322,29]	36,55 [29,01; 46,06]	277,31 [223,81; 343,59]	49,1 [41,9; 57,6]	384,9 [336,4; 440,3]

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

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

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

⁴Gemäß dem Protokoll;

⁵Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ.

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/07/2009 (H1N1)v-like							
	6 bis 9 Jahre							
	Halbe Erwachsenendosis (D-Pan-H1N1-023)				Erwachsenendosis (D-Pan-H1N1-010)			
	Gesamte Probanden ⁴ N=30 [95% KI]		Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=29 [95% KI]		Gesamte Probanden ⁴ N=55 [95% KI]		Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=48 [95% KI]	
	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate ¹	100% [88,4; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]	100% [88,1; 100]	100% [93,5; 100]	100% [93,5; 100]	100% [92,6; 100]	100% [92,6; 100]
Serokonversionsrate ²	100% [88,4; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]	100% [88,1; 100]	100% [93,5; 100]	100% [93,5; 100]	100% [92,6; 100]	100% [92,6; 100]
Serokonversionsfaktor ³	36,33 [27,96; 47,22]	185,25 [142,09; 241,52]	37,7 [28,68; 48,71]	196,81 [154,32; 251,00]	59,0 [48,3; 72,0]	225,7 [182,7; 278,2]	61,7 [49,9; 76,3]	283,2 [246,0; 326,0]

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

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

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

⁴Gemäß dem Protokoll.

Die Seroprotektionsraten bei Kindern, die zwei halbe Dosen (0,25 ml) erhalten hatten, lagen in beiden Altersgruppen am Tag 180 bei 100%. 12 Monate nach der ersten Dosis lag die Seroprotektionsrate in beiden Altersgruppen bei 85%. Bei den Kindern, die zwei Erwachsenendosen (0,5 ml) erhalten haben, war die Seroprotektionsrate 12 Monate nach der ersten Dosis 100% bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren und 98,0% bei Kindern im Alter von 6 bis 9 Jahren.

Die neutralisierenden Antikörperantworten waren wie folgt:

neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-like ¹					
	3 bis 5 Jahre					
	Halbe Erwachsenenendosis			Erwachsenendosis		
	Nach der 1. Dosis N=16	Nach der 2. Dosis N=15	Monat 6 N=16	Nach der 1. Dosis N=32	Nach der 2. Dosis N=29	Monat 12 N=24
Ansprechrate auf die Impfung ²	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]

¹ähnliches Antigen wie A/California/7/2009 (H1N1)v-like.

²Anteil geimpfter Personen, die anfangs seronegativ waren und nach der Impfung einen Antikörpertiter von $\geq 1:32$ erreichten, oder anfangs seropositiv waren und nach der Impfung einen mindestens 4-fach höheren Antikörpertiter im Vergleich zum Antikörpertiter vor der Impfung erreichten.

neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-like ¹					
	6 bis 9 Jahre					
	Halbe Erwachsenenendosis			Erwachsenendosis		
	Nach der 1. Dosis N=14	Nach der 2. Dosis N=15	Monat 6 N=15	Nach der 1. Dosis N=37	Nach der 2. Dosis N=37	Monat 12 N=31
Ansprechrate auf die Impfung ²	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]

¹ähnliches Antigen wie A/California/7/2009 (H1N1)v-like.

²Anteil geimpfter Personen, die anfangs seronegativ waren und nach der Impfung einen Antikörpertiter von $\geq 1:32$ erreichten, oder anfangs seropositiv waren und nach der Impfung einen mindestens 4-fach höheren Antikörpertiter im Vergleich zum Antikörpertiter vor der Impfung erreichten.

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

In einer klinischen Studie (D-Pan-H1N1-009) bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten (eingeteilt in Altersbereiche von 6-11 Monate, 12-23 Monate und 24-35 Monate) waren die Anti-HA-Antikörperantworten 21 Tage nach der ersten und nach der zweiten halben Erwachsenenendosis (d. h. 0,25 ml) oder Erwachsenenendosis (d. h. 0,5 ml) Pandemrix wie folgt:

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

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

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

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

⁴Gemäß dem Protokoll.

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

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

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

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

⁴Gemäß dem Protokoll.

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

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

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

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

⁴Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ;

⁵Gemäß dem Protokoll.

12 Monate nach der ersten Dosis lag die Seroprotektionsrate in allen Alters- und Dosierungsgruppen bei 100%.

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

Die neutralisierenden Antikörperantworten waren wie folgt:

neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-like ¹					
	6 bis 11 Monate					
	Halbe Erwachsenenendosis			Erwachsenendosis		
	Nach der 1. Dosis N=28	Nach der 2. Dosis N=28	Monat 12 N=22	Nach der 1. Dosis N=14	Nach der 2. Dosis N=14	Monat 12 N=10
Ansprechrate auf die Impfung ²	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]

¹ähnliches Antigen wie A/California/7/2009 (H1N1)v-like.

²Anteil geimpfter Personen, die anfangs seronegativ waren und nach der Impfung einen Antikörpertiter von $\geq 1:32$ erreichten, oder anfangs seropositiv waren und nach der Impfung einen mindestens 4-fach höheren Antikörpertiter im Vergleich zum Antikörpertiter vor der Impfung erreichten.

neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-like ¹					
	12 bis 23 Monate					
	Halbe Erwachsenenendosis			Erwachsenendosis		
	Nach der 1. Dosis N=14	Nach der 2. Dosis N=16	Monat 12 N=13	Nach der 1. Dosis N=7	Nach der 2. Dosis N=8	Monat 12 N=7
Ansprechrate auf die Impfung ²	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]

¹ähnliches Antigen wie A/California/7/2009 (H1N1)v-like.

²Anteil geimpfter Personen, die anfangs seronegativ waren und nach der Impfung einen Antikörpertiter von $\geq 1:32$ erreichten, oder anfangs seropositiv waren und nach der Impfung einen mindestens 4-fach höheren Antikörpertiter im Vergleich zum Antikörpertiter vor der Impfung erreichten.

neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-like ¹					
	24 bis 35 Monate					
	Halbe Erwachsenenendosis			Erwachsenendosis		
	Nach der 1. Dosis N=17	Nach der 2. Dosis N=17	Monat 12 N=14	Nach der 1. Dosis N=8	Nach der 2. Dosis N=7	Monat 12 N=5
Ansprechrate auf die Impfung ²	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]

¹ähnliches Antigen wie A/California/7/2009 (H1N1)v-like.

²Anteil geimpfter Personen, die anfangs seronegativ waren und nach der Impfung einen Antikörpertiter von $\geq 1:32$ erreichten, oder anfangs seropositiv waren und nach der Impfung einen mindestens 4-fach höheren Antikörpertiter im Vergleich zum Antikörpertiter vor der Impfung erreichten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pandemrix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Vorbeugung von Influenza-Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei Einzel- und wiederholter Gabe, zur lokalen Verträglichkeit, zur weiblichen Fertilität sowie zur embryo-fetalen und postnatalen Toxizität (bis zum Ende der Stillzeit) lassen die mit dem Muster-Impfstoff unter Verwendung eines H5N1-Impfstammes erhaltenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Suspension:

Polysorbat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Natriummonohydrogenphosphat (Na_2HPO_4)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)

Kaliumchlorid (KCl)
Magnesiumchlorid (MgCl₂)
Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit Emulsion:

Natriumchlorid (NaCl)
Natriummonohydrogenphosphat (Na₂HPO₄)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)
Kaliumchlorid (KCl)
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvanzien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Vermischen 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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Vermischen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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) auf Raumtemperatur gebracht werden (d.h. für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen). Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt werden und ist per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
2. Der Impfstoff wird vermischt indem der gesamte Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem Adjuvans mittels einer 5-ml-Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit dem Antigen gegeben wird. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer 23-G-Nadel zu versehen. Sollte diese Nadelgröße jedoch nicht verfügbar sein, kann eine 21-G-Nadel verwendet werden. Die Durchstechflasche mit dem Adjuvans sollte in umgedrehter Position gehalten werden, damit der gesamte Inhalt entnommen werden kann.
3. Nach dem Hinzufügen des Adjuvans zum Antigen sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige, flüssige 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 Verabreichung ist die Durchstechflasche zu schütteln und per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml (ganze Dosis) oder 0,25 ml (halbe Dosis) wird mit einer 1-ml-Spritze zur Injektion entnommen und intramuskulär verabreicht. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer Nadelgröße von nicht mehr als 23-G zu versehen.
7. Nach dem Vermischen muss der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Der vermischte Impfstoff kann entweder im Kühlschrank (2°C - 8°C) oder bei Raumtemperatur nicht über 25°C gelagert werden. Falls der vermischte Impfstoff im Kühlschrank gelagert wird, sollte er vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden (d.h. für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFES/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten Maßnahmen zur Erleichterung der Identifizierung und Nachverfolgbarkeit des A/H1N1-Impfstoffes, der an den einzelnen Patienten verabreicht wird, vereinbaren, um so Anwendungsfehler zu minimieren und den Geimpften und Ärzten bei der Meldung von Nebenwirkungen zu helfen. Dies kann die Bereitstellung von Aufklebern mit aufgedrucktem Namen und Chargennummer des Impfstoffes mit jeder Impfstoffpackung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beinhalten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten Mechanismen vereinbaren, um Patienten und Ärzten kontinuierlich Zugang zu den aktuellen Informationen bezüglich Pandemrix zu gewährleisten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten vereinbaren, gezielte Kommunikationen an Ärzte mit folgenden Inhalten zur Verfügung zu stellen:

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig im
Durchführung von präklinischen (einschließlich mechanistischen) Studien zur Aufklärung der Funktion des Impfstoffes und seines Adjuvans hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Impfung mit Pandemrix und Narkolepsie:	
- Identifikation des T-Zell-Genexpressionsmusters von Narkolepsie-Patienten mittels „Deep Sequencing“ aller CD4-T-Zellen sowohl von Narkolepsie-Patienten als auch von DQ0602-passenden ungeimpften gesunden Personen und, wenn identifiziert, Prüfung, ob ein vergleichbares Muster in CD4-T-Zellen von gesunden Personen nach der Impfung mit Pandemrix oder einem nicht-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff gefunden wird.	August 2015
- Prüfung der Influenza-Spezifität von Hypokretin-spezifischen CD4-T-Zellen von Narkolepsie-Patienten durch ergänzende Untersuchungen und Prüfung, ob kreuzreaktive CD4-T-Zellen unter den Influenza-spezifischen CD4-T-Zellen von gesunden Personen nach der Impfung mit Pandemrix oder einem nicht-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff gefunden werden.	August 2015
- Phenotypische Charakterisierung von Hypokretin- und Influenza-spezifischen T-Zellen nach Stimulation mit Hypokretin- oder Influenza-Peptiden.	August 2015

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die oben geforderten Daten am 5. August 2015 eingereicht und eine Beurteilung wurde vom CHMP am 28. April 2016 verabschiedet. Basierend auf der Auswertung der vorgelegten Daten ist der CHMP der Auffassung, dass die oben genannten

Maßnahmen nach der Zulassung wie beschrieben erfüllt sind. Zu den Details der Beurteilung siehe CHMP-Bewertungsbericht EMEA/H/C/000832/II/0079 veröffentlicht auf der EMA-Internetseite.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG BESTEHEND AUS 1 PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION UND 2 PACKUNGEN MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

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

A/California/07/2009 (H1N1)-ähnlicher Stamm NYMC X-179A 3,75 Mikrogramm*

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

* Hämagglutinin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Polysorbat 80
Octoxynol 10
Thiomersal
Natriumchlorid (NaCl)
Natriummonohydrogenphosphat (Na_2HPO_4)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)
Kaliumchlorid (KCl)
Magnesiumchlorid (MgCl_2)
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion

50 Durchstechflaschen: Suspension (Antigen)

50 Durchstechflaschen: Emulsion (Adjuvans)

Das Volumen nach dem Vermischen von 1 Durchstechflasche mit Suspension (2,5 ml) und 1 Durchstechflasche mit Emulsion (2,5 ml) entspricht **10 Dosen** mit jeweils 0,5 ml Impfstoff.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch schütteln.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

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

Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/452/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION (ANTIGEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das ein Antigen* entsprechend

3,75 Mikrogramm Hämagglutinin pro Dosis enthält

*Antigen: A/California/07/2009 (H1N1)-ähnlicher Stamm NYMC X-179A

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Polysorbat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchlorid

Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Magnesiumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Antigen-Suspension zur Injektion

50 Durchstechflaschen; Suspension

2,5 ml pro Durchstechflasche

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/452/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION (ADJUVANS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Pandemrix

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid

Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Adjuvans-Emulsion zur Injektion

25 Durchstechflaschen: Emulsion

2,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

EXP:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/452/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT SUSPENSION****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Antigen-Suspension für Pandemrix
Influenza-Impfstoff
A/California/07/2009 (H1N1)-ähnlicher Stamm NYMC X-179A
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Mit der Adjuvans-Emulsion vor der Anwendung zu mischen.

3. VERFALLDATUM

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

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT EMULSION

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

Adjuvans-Emulsion für Pandemrix
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Mit der Antigen-Suspension vor der Anwendung zu mischen.

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

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

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Pandemrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion

Influenza-Impfstoff (H1N1)v (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Pandemrix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Pandemrix erhalten?
3. Wie ist Pandemrix anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pandemrix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Pandemrix und wofür wird es angewendet?

Was Pandemrix ist und wofür es angewendet wird

Pandemrix ist ein Impfstoff zur Vorbeugung einer Influenza (Virus-Grippe), die durch das A (H1N1)v 2009-Virus verursacht wird.

Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise anstelle von Pandemrix einen anderen Impfstoff (einen jährlichen, trivalenten bzw. quadrivalenten Influenza-Impfstoff) empfehlen. Falls die trivalenten bzw. quadrivalenten Impfstoffe jedoch nicht verfügbar sind, kann, wenn Sie einen Schutz gegen die A(H1N1)v-Influenza benötigen, eine Impfung mit Pandemrix dennoch sinnvoll sein (siehe unter „Besondere Vorsicht vor Anwendung von Pandemrix ist erforderlich“).

Wie Pandemrix wirkt

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

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

Pandemrix darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie schon einmal eine plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion auf einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Impfstoffes oder auf eine der folgenden Substanzen, die in Spuren vorhanden sein können, gezeigt haben: Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat (Antibiotikum) oder Natriumdeoxycholat. Eine allergische

Reaktion kann sich durch juckenden Hautausschlag, Atemnot und Schwellung des Gesichts oder der Zunge äußern.

- wenn Sie eine schwere Infektion mit Fieber (über 38°C) haben. Falls dies auf Sie zutrifft, wird die Impfung für gewöhnlich verschoben, bis Sie wieder gesund sind. Ein leichter Infekt wie z. B. eine Erkältung dürfte unproblematisch sein. Ihr Arzt wird Ihnen jedoch mitteilen, ob Sie mit Pandemrix geimpft werden können.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie mit Pandemrix geimpft werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Pandemrix erhalten,

- wenn Sie schon einmal eine allergische Reaktion, die nicht plötzlich und lebensbedrohlich war, auf einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Impfstoffes, auf Thiomersal, auf Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat (Antibiotikum) oder auf Natriumdeoxycholat gezeigt haben.
- wenn Sie Blutuntersuchungen zum Nachweis von bestimmten Virusinfektionen durchführen lassen. In den ersten paar Wochen nach der Impfung mit Pandemrix können die Testergebnisse nicht korrekt sein. Informieren Sie den Arzt, der bei Ihnen diese Blutuntersuchungen durchführen lässt, dass Sie vor kurzem eine Impfung mit Pandemrix erhalten haben.
- wenn Sie eine verstärkte Blutungsneigung haben oder leicht Blutergüsse bekommen.

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

Extreme Schläfrigkeit während des Tages, oft zu falschen Zeiten (ein Dauerleiden, das Narkolepsie heißt), wurde sehr selten nach der Impfung mit Pandemrix in einigen europäischen Staaten berichtet. Narkolepsie kann mit oder ohne plötzliche Muskelschwäche auftreten, die zu Stürzen führen kann (ein Leiden, das Kataplexie heißt).

Kinder und Jugendliche

Wenn Ihr Kind diesen Impfstoff erhält, sollten Sie wissen, dass die Nebenwirkungen nach Verabreichung der zweiten Dosis stärker sein können, insbesondere Fieber über 38°C. Daher wird empfohlen, nach jeder Dosis die Körpertemperatur zu überprüfen und Maßnahmen zur Senkung des Fiebers zu ergreifen (beispielsweise durch die Gabe von Paracetamol oder anderen Arzneimitteln, die das Fieber senken).

Nach oder sogar vor einer Nadelinjektion kann es (meist bei Jugendlichen) zu einer Ohnmacht kommen. Informieren Sie daher den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion schon einmal ohnmächtig geworden sind.

Anwendung von Pandemrix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden oder wenn Sie kürzlich einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Pandemrix kann gleichzeitig mit saisonalen Influenza-Impfstoffen, die kein Adjuvans enthalten, verabreicht werden.

Personen, die mit einem saisonalen Influenza-Impfstoff ohne Adjuvans geimpft worden sind, können Pandemrix nach einem Intervall von mindestens 3 Wochen erhalten.

Es gibt keine Informationen zur Verabreichung von Pandemrix mit anderen Impfstoffen. Falls eine gleichzeitige Verabreichung jedoch nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe in

gegenüberliegende Gliedmaßen injiziert werden. Sie sollten wissen, dass in diesem Fall die Nebenwirkungen heftiger sein können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Pandemrix erhalten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Pandemrix enthält Thiomersal

Pandemrix enthält Thiomersal als Konservierungsmittel. Möglicherweise kann bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schon einmal eine allergische Reaktion gezeigt haben.

Pandemrix enthält Natrium und Kalium

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

3. Wie ist Pandemrix anzuwenden?

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

Erwachsene, einschließlich Ältere

Eine Impfstoffdosis (0,5 ml) wird verabreicht.

Klinische Daten 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.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Kinder im Alter von über 10 Jahren

Eine Impfstoffdosis (0,5 ml) wird verabreicht.

Klinische Daten 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 im Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren

Eine Impfstoffdosis (0,25 ml) wird verabreicht.

Wenn eine zweite Impfstoffdosis von 0,25 ml gegeben wird, sollte diese frühestens 3 Wochen nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Kinder im Alter von unter 6 Monaten

Zurzeit wird eine Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Der Impfstoff wird als Injektion in einen Muskel verabreicht (üblicherweise in den Oberarm).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Impfstoffes haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen:

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

Andere Nebenwirkungen:

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Pandemrix (H1N1)v bei Erwachsenen, einschließlich Älteren, beobachtet.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen

- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schmerzen, und Schwellung an der Injektionsstelle
- Schüttelfrost
- Verstärktes Schwitzen
- Muskel- und Gelenkschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen

- Rötung und Juckreiz an der Injektionsstelle
- Fieber
- Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen

- Verhärtung und Wärme an der Injektionsstelle
- Lymphknotenschwellung an Hals, Achsel oder Leiste
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl an Händen und Füßen
- Schlaflosigkeit
- Schwindel
- Juckreiz, Hautausschlag
- Unwohlsein
- Grippeähnliche Beschwerden

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

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren

Die oben aufgeführten Nebenwirkungen wurden mit ähnlichen Häufigkeiten in klinischen Studien bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren beobachtet, mit Ausnahme von Rötung an der Injektionsstelle, die sehr häufig war, und Schwitzen, das häufig war.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

Bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren, die zwei 0,25 ml-Dosen Pandemrix (H1N1)v erhalten haben, waren die berichteten Nebenwirkungen vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen berichtet wurden, mit Ausnahme von Rötung an der Injektionsstelle und gastrointestinalen Beschwerden, die sehr häufig waren, und Schüttelfrost und Schwitzen, die häufig waren. Außerdem wurde Fieber sehr häufig bei

Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren berichtet. Einige Nebenwirkungen (einschließlich lokaler Rötung und Fieber) traten nach der zweiten Dosis häufiger als nach der ersten Dosis auf.

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

Bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten, die zwei 0,25 ml-Dosen Pandemrix (H1N1)v erhalten haben, gab es im Vergleich zur ersten Dosis einen Anstieg an Nebenwirkungsberichten über Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle sowie über Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$), Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Appetitlosigkeit nach der zweiten Dosis. All diese Nebenwirkungen wurden sehr häufig nach jeder Dosis berichtet.

Folgende Nebenwirkungen traten nach der Markteinführung von Pandemrix (H1N1)v auf:

- Allergische Reaktionen, die zu einem gefährlichen Blutdruckabfall führen, der unbehandelt zu einem Schock führen kann. Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.
- Allgemeine Hautreaktionen einschließlich Schwellung des Gesichts und Urtikaria (Nesselsucht)
- Fieberkrämpfe
- ein Dauerleiden mit extremer Tagesschläfrigkeit (Narkolepsie), mit oder ohne plötzlicher Schwäche (Kataplexie), die ohne Bewusstlosigkeit zu Stürzen führen kann
- kurzzeitige Schläfrigkeit nach der Impfung
- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und Hitze durch Entzündung, Verhärtung

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

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Geimpften betreffen

- Heftig stechende oder pochende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
- Niedrige Blutplättchenzahl, die zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Geimpften betreffen

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Pandemrix aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Bevor der Impfstoff vermischt wird:

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

Im Kühlschrank lagern ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

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

Nicht einfrieren.

Nachdem der Impfstoff vermischt wurde:

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pandemrix enthält

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

A/California/07/2009 (H1N1)-ähnlicher Stamm NYMC X-179A 3,75 Mikrogramm** pro Dosis (0,5 ml)

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

Wie Pandemrix aussieht und Inhalt der Packung

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion.

Die Suspension ist eine farblose, leicht opaleszente Flüssigkeit.

Die Emulsion ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige Flüssigkeit.

Vor der Anwendung müssen die beiden Komponenten vermischt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige, flüssige Emulsion.

Eine Packung Pandemrix besteht aus:

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

GSK Services 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

recepia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Pandemrix besteht aus zwei Behältnissen:

Suspension: Mehrdosenbehältnis, das das Antigen enthält.

Emulsion: Mehrdosenbehältnis, das das Adjuvans enthält.

Vor der Anwendung müssen die beiden Komponenten vermischt werden.

Anweisungen für das Vermischen und die Anwendung des Impfstoffes:

1. Vor dem Vermischen der beiden Komponenten sollten die Suspension (Antigen) und die Emulsion (Adjuvans) auf Raumtemperatur gebracht werden (d.h. für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen). Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt werden und ist per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
2. Der Impfstoff wird vermischt indem der gesamte Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem Adjuvans mittels einer 5-ml-Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit dem Antigen gegeben wird. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer 23-G-Nadel zu versehen. Sollte diese Nadelgröße jedoch nicht verfügbar sein, kann eine 21-G-Nadel verwendet werden. Die Durchstechflasche mit dem Adjuvans sollte in umgedrehter Position gehalten werden, damit der gesamte Inhalt entnommen werden kann.
3. Nach dem Hinzufügen des Adjuvans zum Antigen sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige, flüssige 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 3. „Wie ist Pandemrix anzuwenden“).
5. Vor jeder Verabreichung ist die Durchstechflasche zu schütteln und per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml (ganze Dosis) oder 0,25 ml (halbe Dosis) wird mit einer 1-ml-Spritze zur Injektion entnommen und intramuskulär verabreicht. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer Nadelgröße von nicht mehr als 23-G zu versehen.
7. Nach dem Vermischen muss der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Der vermischte Impfstoff kann entweder im Kühlschrank (2°C - 8°C) oder bei Raumtemperatur nicht über 25°C gelagert werden. Falls der vermischte Impfstoff im Kühlschrank gelagert wird, sollte er vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden (d.h. für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen).

Der Impfstoff darf nicht intravasal verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen