

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pumarix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion  
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (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/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCDC-RG2)  
3,75 Mikrogramm\*\*

\* angezüchtet in Hühnereiern

\*\* Hämagglutinin

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

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

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

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 durchscheinende bis weißgraue, opaleszente Suspension, die geringfügig sedimentieren kann.

Die Emulsion ist eine weißliche, homogene Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

*Erwachsene im Alter von über 18 Jahren:*

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

Eine zweite Impfdosis von 0,5 ml sollte im Abstand von mindestens drei Wochen verabreicht werden.

*Personen, die zuvor mit einer oder zwei Dosen eines AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines Stammes aus einem anderen Cluster des gleichen Subtyps geimpft wurden*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren nach der Verabreichung eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) sowie nach der Verabreichung der halben Dosis des selben Impfstoffes (d. h. 1,875 µg Hämagglutinin und die halbe Menge des Adjuvans AS03 in 0,25 ml) an Tag 0 und 21 vor. Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pumarix bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Es wird empfohlen, dass die Personen, die bereits eine Dosis Pumarix erhalten haben, die komplette Impfserie mit Pumarix abschließen.

#### Art der Anwendung

Die Impfung sollte intramuskulär, vorzugsweise in den Deltoidmuskel des Oberarms oder in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (je nach Muskelmasse), verabreicht werden.

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 und Natriumdeoxycholat). In einer pandemischen Situation kann es jedoch auch in solchen Fällen angebracht sein, den Impfstoff anzuwenden, sofern die Voraussetzungen für unverzügliche lebensrettende Notfallmaßnahmen gegeben sind.

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

Bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit (andere als anaphylaktische Reaktionen) gegen den Wirkstoff, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen Thiomersal oder Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd und Natriumdeoxycholat) sollte dieser Impfstoff nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Pumarix darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

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

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

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

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

Es kann 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.

#### Kinder und Jugendliche

Klinische Daten von Kindern im Alter von unter 6 Jahren, die zwei Dosen eines anderen pandemischen H5N1-Influenza-Impfstoffes (hergestellt in Dresden, Deutschland) erhalten haben, zeigen nach der Verabreichung der zweiten Dosis einen Anstieg der Häufigkeit von Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , axillär gemessen). Daher wird empfohlen, bei kleinen Kindern (im Alter von bis zu etwa 6 Jahren) nach der Impfung die Temperatur zu überprüfen und je nach klinischer Notwendigkeit Maßnahmen zu ergreifen, um das Fieber zu senken (wie z.B. durch Gabe fiebersenkender Medikamente).

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

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

Bei Personen unter immunsuppressiver Therapie ist die Immunantwort möglicherweise reduziert.

Nach der Impfung gegen Influenza können falsch positive Ergebnisse bei serologischen Untersuchungen mittels ELISA auf Antikörper gegen das humane Immundefizienzvirus-1 (HIV-1), das Hepatitis-C-Virus und insbesondere HTLV-1 erhalten werden. In diesen Fällen ist die Western-Blot-Methode negativ. Diese vorübergehend falsch positiven Ergebnisse könnten auf die IgM-Produktion als Antwort auf die Impfung zurückzuführen sein.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es sind zurzeit keine Daten zur Anwendung von Pumarix in der Schwangerschaft verfügbar.

Schwangere Frauen in jedem Schwangerschaftstrimester erhielten einen AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1v-Stammes. 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 Pumarix 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.

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

#### Stillzeit

Pumarix 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 einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien wurden die Nebenwirkungshäufigkeiten bei ungefähr 4.500 Probanden im Alter von 18 Jahren und älter untersucht, die Pumarix oder Placebo erhalten hatten.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 64 Jahren waren die am häufigsten nach der Impfung beobachteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (80,5%), Muskelschmerzen (37,2%), Müdigkeit (25,2%), Kopfschmerzen (25,1%), Gelenkschmerzen (17,7%) und Schüttelfrost (11,1%).

Bei Personen im Alter von über 64 Jahren waren die am häufigsten nach der Impfung beobachteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (58,0%), Muskelschmerzen (19,7%), Müdigkeit (13,5%), Kopfschmerzen (12,4%) und Gelenkschmerzen (10,3%).

#### Liste der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nebenwirkungen, die im Rahmen von klinischen Studien mit dem Modell-Impfstoff beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet (weitere Informationen über Modell-Impfstoffe siehe Abschnitt 5.1).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Diarrhoe

Gelegentlich: Abdominalschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Magenbeschwerden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Juckreiz, Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Steifheit der Skelettmuskulatur, Nackenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Mattigkeit

Häufig: Rötung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Fieber, Schüttelfrost

Gelegentlich: Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Bluterguss, Verhärtung, Juckreiz, Wärme), Asthenie, Brustschmerzen, Unwohlsein

Es liegen keine Daten zur breiten Anwendung von Pumarix vor.

Folgende Nebenwirkungen wurden während der Anwendung nach der Markteinführung von AS03-haltigen Impfstoffen mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/California/07/2009 (H1N1) berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie, allergische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Fieberkrämpfe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Angioödem, allgemeine Hautreaktionen, Urtikaria

Zusätzlich wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung nach der Markteinführung von inter pandemischen (saisonalen), trivalenten Impfstoffen berichtet:

Selten:

Neuralgie, vorübergehende Thrombozytopenie.

Sehr selten:

Vaskulitis mit vorübergehend renaler Beteiligung.

Neurologische Erkrankungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.

### Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie (D-H5N1-009) wurde die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren untersucht, die entweder zwei Erwachsenenendosen (d.h. 0,5 ml) oder zwei halbe Erwachsenenendosen (d.h. 0,25 ml) eines anderen pandemischen H5N1-Influenza-Impfstoffes (mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004, hergestellt in Dresden, Deutschland) im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten.

Die beobachtete Häufigkeit pro Dosis bei den abgefragten lokalen und allgemeinen Nebenwirkungen war in der Gruppe der Kinder, die zwei Erwachsenenendosen (d.h. 0,5 ml) erhalten hatten, höher als die in der Gruppe der Kinder, die zwei halbe Erwachsenenendosen (d.h. 0,25 ml) erhalten hatten, mit Ausnahme von Rötung in der Altersgruppe der 6- bis 9-Jährigen. Die Rate an allgemeinen Nebenwirkungen zeigte sich nach Verabreichung der zweiten Erwachsenenendosis und der zweiten halben Erwachsenenendosis erhöht. Dies betraf vor allem das Auftreten von Fieber bei unter 6-Jährigen. Kein Unterschied in der Reaktogenität zeigte sich bei den lokalen Nebenwirkungen. Die Häufigkeit pro Dosis der Nebenwirkungen war wie folgt:

Nebenwirkungen	3 bis 5 Jahre		6 bis 9 Jahre	
	Halbe Dosis	Ganze Dosis	Halbe Dosis	Ganze Dosis
Verhärtung	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Schmerzen	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Rötung	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Schwellung	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Fieber (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Fieber (>39°C)				
- Häufigkeit pro Dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Häufigkeit pro Person	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Schläfrigkeit	7,9%	13,4%	NA	NA
Reizbarkeit	7,9%	18,6%	NA	NA
Appetitlosigkeit	6,9%	16,5%	NA	NA
Schüttelfrost	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NA = nicht verfügbar

In anderen klinischen Studien, in denen Kinder im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren einen anderen pandemischen H5N1-Influenza-Impfstoff (mit dem Stamm A/Indonesien/05/2005, hergestellt in Dresden, Deutschland) erhalten haben, wurden bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren Anstiege in den Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen (einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Fieber) nach der Verabreichung der zweiten Dosis beobachtet.

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

### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

## Pharmakodynamische Wirkungen

Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit einem Modell-Impfstoff, der in zwei Dosen verabreicht wurde.

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

### *Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1)*

#### Erwachsene

In klinischen Studien wurde die Immunogenität eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 bei Probanden im Alter von über 18 Jahren nach einem 0-21-Tage-Impfschema untersucht.

In einer Studie zur Konsistenz (Q-Pan-H5N1-002) waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten 21 Tage und 6 Monate nach der zweiten Dosis wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005			
	18 bis 60 Jahre		Über 60 Jahre	
	Tag 42 N=1.488	Tag 180 N=353	Tag 42 N=479	Tag 180 N=104
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	91,0%	62,0%	76,8%	63,5%
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	91,0%	62,0%	76,4%	62,5%
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	51,4	7,4	17,2	7,8

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

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

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

21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis wurde ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Indonesia/05/2005 bei 94,4% der Geimpften im Alter von 18 bis 60 Jahren und bei 80,4% der Geimpften im Alter von über 60 Jahren erreicht. An Tag 42 hatten 100% der Geimpften im Alter von 18 bis 60 Jahren und 96,4% der Geimpften im Alter von über 60 Jahren einen Titer von mindestens 1:80.

In einer weiteren klinischen Studie (Q-Pan-H5N1-001) waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten bei Probanden im Alter von 18 bis 64 Jahren wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005		
	Tag 21 N=145	Tag 42 N=145	Tag 180 N=141
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	4,5	92,9	5,6

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

<sup>2</sup>Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach



der Impfung einen schützenden Titer von  $\geq 1:40$  hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;

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

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Indonesia/05/2005 wurde bei 76,6% der Geimpften an Tag 21, bei 97,9% der Geimpften an Tag 42 und bei 91,5% der Geimpften an Tag 180 erreicht und 100% der Geimpften hatten einen Titer von mindestens 1:80 an den Tagen 42 und 180.

*Verabreichung eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)*

### Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie (D-Pan-H5N1-009, 023) erhielten Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren zwei Dosen von entweder einer ganzen (0,5 ml) oder einer halben Dosierung (0,25 ml) eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21. An Tag 42 und 6 Monate nach der zweiten Dosis waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004							
	3 bis 5 Jahre				6 bis 9 Jahre			
	Tag 42		Tag 180		Tag 42		Tag 180	
	Halbe Dosis N = 49	Ganze Dosis N = 44	Halbe Dosis N = 50	Ganze Dosis N = 29	Halbe Dosis N = 43	Ganze Dosis N = 43	Halbe Dosis N = 44	Ganze Dosis N = 41
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78,0%
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78,0%
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

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

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

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

An Tag 42 waren die neutralisierende-Antikörperantworten wie folgt:

Neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004			
	21 Tage nach der 2. Dosis			
	3 bis 5 Jahre		6 bis 9 Jahre	
	Halbe Dosis N=47	Ganze Dosis N=42	Halbe Dosis N=42	Ganze Dosis N=42
GMT <sup>1</sup>	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	100%	100%	100%	100%

<sup>1</sup>geometrischer Mitteltiter;

<sup>2</sup>4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum;

<sup>3</sup>% an Probanden, die einen neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von mindestens 1:80 erreicht hatten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pumarix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für Influenza-

Infektionen, die durch einen in diesem Impfstoff enthalten oder verwandten Influenza-Stamm verursacht werden, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

*Kreuzreaktive Immunantwort, die durch einen AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) hervorgerufen wird*

In der Studie zur Konsistenz (Q-Pan-H5N1-002) wurde an Tag 42 ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Vietnam/1194/2004 bei 65,5% der Geimpften im Alter von 18 bis 60 Jahren und bei 24,1% der Geimpften im Alter von über 60 Jahren beobachtet. Ein Titer von 1:80 wurde bei 84,2% der Geimpften im Alter von 18 bis 60 Jahren und bei 92,6% der Geimpften im Alter von über 60 Jahren erreicht.

In einer weiteren klinischen Studie (Q-Pan-H5N1-001) waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten gegen A/Vietnam/1194/2004 nach der Verabreichung des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004		
	Tag 21 N=145	Tag 42 N=145	Tag 180 N=141
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	15,2%	64,1%	10,6%
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	13,1%	62,1%	9,2%
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	1,9	7,6	1,7

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

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

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

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Vietnam/1194/2004 wurde bei 44,7% der Geimpften an Tag 21, bei 53,2% der Geimpften an Tag 42 und bei 38,3% der Geimpften an Tag 180 beobachtet. Ein Titer von 1:80 wurde bei 95,7% der Geimpften an den Tagen 21 und 42 und bei 85,1% der Geimpften an Tag 180 erreicht.

*Immunantwort nach Verabreichung von einer oder zwei Dosen eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 gefolgt von einer Dosis eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005*

In einer klinischen Studie (D-Pan-H5N1-012) erhielten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin entweder vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 oder vom Stamm A/Indonesia/05/2005, nachdem sie 6 Monate zuvor eine oder zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 oder an Tag 0 und 21 zur Grundimmunisierung erhalten hatten. Die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten waren wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen A/Vietnam 21 Tage nach Boosterung/Auffrischung mit A/Vietnam N=46		Immunantwort gegen A/Indonesia 21 Tage nach Boosterung/Auffrischung mit A/Indonesia N=49	
	Nach einer Dosis zur Grund- immunisierung	Nach zwei Dosen zur Grund- immunisierung	Nach einer Dosis zur Grund- immunisierung	Nach zwei Dosen zur Grund- immunisierung
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%

Booster-Serokonversionsrate <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Boosterfaktor <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

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

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

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

Unabhängig davon, ob 6 Monate zuvor eine oder zwei Dosen zur Grundimmunisierung verabreicht wurden, betrug die Seroprotektionsrate gegen A/Indonesien >80% nach einer Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004. Die Seroprotektionsrate gegen A/Vietnam war >90% nach einer Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005. Alle Probanden erreichten einen neutralisierenden Antikörpertiter von mindestens 1:80 gegen jeden der beiden Stämme, unabhängig vom Hämagglutinin-Typ im Impfstoff und der zuvor verabreichten Anzahl an Dosen.

In einer anderen klinischen Studie erhielten 39 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005, nachdem sie 14 Monate zuvor zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 und 21 erhalten hatten. Die Seroprotektionsrate gegen A/Indonesien betrug 21 Tage nach der Booster-Impfung 92% und 69,2% an Tag 180.

*Immunantwort nach Verabreichung von zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005 gefolgt von einer Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Türkei/Türkei/1/2005*

In einer klinischen Studie (Q-Pan-H5N1-010) wurde eine Booster-/Auffrischimpfung mit einem AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Türkei/Türkei/1/2005 15 Monate nach der Grundimmunisierung verabreicht. Die Seroprotektionsrate gegen A/Türkei/Türkei/1/2005 und A/Indonesien/05/2005 war zehn Tage nach der Boosterung 99,2% und 42 Tage nach der Boosterung 98,4%.

#### *Informationen aus nicht-klinischen Studien*

Die Fähigkeit, Schutz gegen homologe und heterologe Impfstämme hervorzurufen, wurde in tierexperimentellen Studien mit A/Indonesien/5/2005 (H5N1) im Frettchen-Modell untersucht.

- Virenbelastung mit einem homologen, pandemischen H5N1 Stamm (A/Indonesien/5/2005)

In diesem Versuch wurden die Frettchen (6 Frettchen pro Gruppe) intramuskulär mit dem Kandidatimpfstoff immunisiert, der drei verschiedene Dosen an H5N1-Antigen (7,5, 3,8 und 1,9 Mikrogramm Hämagglutinin-Antigen), adjuvantiert mit der Standarddosis oder der halben Dosis an AS03, enthielt. Die Kontrollgruppen bestanden aus Frettchen, die entweder mit dem Adjuvans allein oder einem nicht-adjuvantierten Impfstoff (mit 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin) immunisiert wurden. Frettchen, die mit dem nicht-adjuvantierten H5N1-Influenza-Impfstoff immunisiert waren, waren nicht vor Tod geschützt und zeigten ähnliche Virenlast in der Lunge sowie Menge an Ausscheidung von Viren in die oberen Atemwege wie die Frettchen, die mit dem Adjuvans allein immunisiert waren. Im Gegensatz dazu war die Kombination verschiedener Dosen an H5N1-Antigen mit dem AS03-Adjuvans in der Lage, die Frettchen nach intratrachealer Belastung mit dem homologen H5N1-Wildtyp-Virus gegen Tod zu schützen und die Virenlast in der Lunge sowie die Ausscheidungsmenge von Viren zu reduzieren. Serologische Tests wiesen auf eine direkte Korrelation von Impfstoff-induzierten HI und neutralisierenden Antikörpertitern in geschützten Tieren im Vergleich zu den Antigen- bzw. Adjuvans-Kontrolltieren hin.

- Virenbelastung mit einem heterologen, pandemischen H5N1 Stamm (A/Hong Kong/156/97)

In diesem Versuch wurden die Frettchen (6 Frettchen pro Gruppe) intramuskulär mit dem Kandidatimpfstoff immunisiert, der vier verschiedene Dosen an H5N1-Antigen (3,75, 1,5, 0,6 und 0,24 Mikrogramm Hämagglutinin-Antigen), adjuvantiert mit der halben Dosis an AS03, enthielt. Außerdem wurde eine Gruppe von 6 Frettchen mit dem Kandidatimpfstoff immunisiert, der 3,75 Mikrogramm H5N1-Antigen, adjuvantiert mit der vollen Dosis an AS03, enthielt. Eine Kontrollgruppe bestand aus Frettchen, die mit einem nicht-adjuvantierten Impfstoff (mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin) immunisiert wurden. Die Ergebnisse dieses Versuchs zur heterologen Virenbelastung weisen auf einen 80,7- bis 100%igen Schutz mit allen adjuvantierten Kandidatimpfstoffen im Vergleich zu einem 43%igen Schutz mit dem nicht-adjuvantierten Impfstoff hin, was den Nutzen der Adjuvantierung mit AS03 zeigt.

**Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.**

Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **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 Pumarix erhaltenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Durchstechflasche mit Suspension:*

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

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

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

Kaliumchlorid (KCl)

Wasser für Injektionszwecke

*Durchstechflasche mit Emulsion:*

Natriumchlorid (NaCl)

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

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

Kaliumchlorid (KCl)

Wasser für Injektionszwecke

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

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 30°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**

Pumarix 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). In der Durchstechflasche mit der Suspension könnten weißliche Sedimente beobachtet werden. Diese Sedimente gehören zum normalen physikalischen Aussehen der Suspension. Die Emulsion hat ein weißliches Aussehen.
2. Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel (anderer Art als die oben beschriebenen, weißlichen Sedimente) und/oder physikalische Veränderungen untersucht werden. Falls solche Veränderungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
3. 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.

4. Nach dem Hinzufügen des Adjuvans zum Antigen sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche Emulsion. Falls Veränderungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
5. Das Volumen in der Durchstechflasche mit Pumarix nach dem Vermischen ist mindestens 5 ml. Der Impfstoff ist entsprechend der Dosierungsempfehlungen zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).
6. Vor jeder Anwendung ist die Durchstechflasche zu schütteln und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Veränderungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
7. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml 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.
8. 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 (25°C - 30°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/1/10/664/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. März 2011

## **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 WIRKSTOFFS/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**

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

IB Biomedical Corporation of Quebec tätig als  
GlaxoSmithKline Biologicals North America  
2323 du parc Technologique Blvd.  
Saint-Foy, Quebec,  
Kanada G1P 4R8

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.

Pumarix kann nur vermarktet werden, wenn eine offizielle Bekanntmachung einer Influenza-Pandemie der WHO/EU vorliegt, unter der Voraussetzung, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Pumarix den offiziell bekannt gegebenen Pandemievirusstamm berücksichtigt.

- ***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**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten sowie als spezifische Auflagen geforderten Studien und Pharmakovigilanz-Aktivitäten durchführen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2 der Zulassung, und allen künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchführen.



Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- Wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können.
- Innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde.
- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

### PSURs

Außerhalb der pandemischen Situation werden die übliche PSUR-Periodizität und das übliche PSUR-Format beibehalten, mit einer besonderen Bewertung der „unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse“ (AESI = Adverse Events of Special Interest) sowie der möglichen unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dem Adjuvans. Dafür sollen Daten aus laufenden klinischen Studien oder, wenn zutreffend, aus der aktuellen Verwendung der Muster- („mock-up“) Stämme sowie die Daten zur Sicherheit des Adjuvanssystems erfasst werden.

Während einer pandemischen Situation (Phase 6 des WHO Global Influenza Preparedness Plan) werden 2-wöchentliche „vereinfachte PSURs“, ergänzt durch eine Zusammenfassung über die Impfstoff-Distribution, gemäß der cRMP Guidance (Doc. Ref. EMEA/32706/2007 für die Pandemie) vorgelegt:

Während einer pandemischen Situation wird die Häufigkeit der Einreichung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit (PSUR) gemäß Artikel 24 der Rechtsvorschrift (EC) Nr. 726/2004 für das Monitorieren des Nebenwirkungsprofils eines pandemischen Impfstoffes, für den innerhalb einer kurzen Zeit ein hoher Expositionsgrad erwartet wird, nicht ausreichend sein. Eine derartige Situation verlangt eine schnelle Bekanntgabe sicherheitsrelevanter Informationen, die die größten Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis während einer Pandemie haben können. Die sofortige Analyse der gesammelten sicherheitsrelevanten Informationen wird angesichts des Ausmaßes der Exposition sowohl für behördliche Entscheidungen als auch für den Schutz der zu impfenden Bevölkerung ausschlaggebend sein. Darüber hinaus könnten während einer Pandemie die Ressourcen, die für eine gründliche Bewertung der PSURs in dem in Volume 9 der Rules Governing Medicinal Products in the European Union festgelegten Format benötigt werden, für eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsfragen nicht ausreichend sein.

Sobald eine Pandemie bekannt gemacht wurde (Phase 6 des WHO Global Influenza Preparedness Plan) und der Pandemie-Impfstoff verwendet wird, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen daher PSURs mit folgender Periodizität und folgendem Format einreichen:

#### *Häufigkeit der Einreichung*

- Startzeitpunkt wird am ersten Montag nach der Lieferung der ersten Impfstoffcharge sein.
- Erster „Data-lock-point“ ist 14 Tage später.
- Einreichung des Berichts erfolgt nicht später als Tag 22 (d.h. am darauf folgenden Montag).
- Berichtet wird vierzehntägig in den ersten drei Monaten der Pandemie.
- Die Periodizität wird alle drei Monate vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und vom (Co-)Rapporteur geprüft.

Wenn der CHMP entschieden hat, dass ein S-PSUR nicht länger erforderlich ist, wird ein kompletter PSUR, der die Zeit seit dem Data Lock Point des letzten routinemäßigen PSURs umfasst, innerhalb eines mit dem Rapporteur vereinbarten Zeitrahmens vorgelegt.

### Format

Der Bericht sollte unter Verwendung der festgelegten Vorlagen folgende Tabellen mit den zusammengetragenen Daten enthalten:

1. Tödliche und/oder lebensbedrohliche Reaktionen – jeweils im bevorzugten Terminus (Preferred Term; PT), einschließlich des Anteils an Berichten von Fällen mit tödlichem Ausgang
2. Nebenwirkungen von speziellem Interesse (PTs)
3. Schwere, unerwartete Reaktionen (PTs)
4. Alle Ereignisse, die in den folgenden Altersgruppen aufgetreten sind: 6-23 Monate, 2-8 Jahre, 8-17 Jahre, 18-60 Jahre, > 60 Jahre
5. Alle Ereignisse, die bei Schwangeren aufgetreten sind
6. Alle Ereignisse, die von Patienten berichtet worden sind, die in der Datenbank bis zum „Data-lock-point“ erfasst wurden
7. Eine kumulative Übersicht aller Ereignisse, die während der Periode berichtet wurden, aufgeteilt nach Berichtsquellen (Patient oder behandelnder Arzt), Schwerwiegendheit, Bekanntheit und ob spontan berichtet oder aus Datensammlungen.

Folgende Empfehlungen sind bei der Präsentation der Daten zu berücksichtigen:

- Schwerwiegende, erwartete Nebenwirkungen werden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen seiner Signaldetektion bewertet und stellen nur im Falle von Sicherheitsbedenken einen Teil des Berichtes dar.
- Alle Tabellen basieren auf einer Anzahl von Ereignissen (dargestellt auf PT Ebene, aufgeführt nach Systemorganklassen (SOC)) und nicht auf der Anzahl von Fällen.
- Die Tabellen 1 bis 4 basieren nur auf Ereignissen, die von Angehörigen des Gesundheitswesens berichtet wurden.
- In den Tabellen 1 bis 5 werden kumulativ Ereignisse aufgezählt, die während der Berichtsperiode erfasst wurden.
- Alle Tabellen basieren auf wirkstoffbezogenen und nicht auf produktspezifischen Daten. Produktspezifische Daten können während der Signalaufarbeitung ausgewertet werden.
- Für jeden berichteten PT sollte wenn möglich eine Maßnahme in Bezug auf die relative Berichtsrate von Signalen benannt werden (z.B. Proportional reporting ratio [PRR], Information component [IC] oder Empirical Bayesian Geometric Mean [EBMG]). Dies ist nicht zwingend notwendig, da noch nicht alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechende Voraussetzungen hierfür haben.
- Es werden keine Line Listings gefordert – diese können, falls notwendig, in Signalebewertungsberichten zur Verfügung gestellt werden.

Mit dem PSUR sollte auch eine kurze Zusammenfassung zur Verfügung gestellt werden, in der jegliche Bedenken hervorgehoben werden, die Signalaufarbeitung priorisiert wird (sofern Ereignis aus vielzähligen Signalen) und entsprechende Fristen für die Einreichung eines vollständigen Signalebewertungsberichtes vorgelegt werden. Es sollten alle Signalebewertungsberichte geliefert werden, einschließlich derer, die später nicht als existierende Signale identifiziert werden.

Eine Zusammenfassung der Impfstofflieferungen sollte beigefügt werden und Angaben enthalten über die Anzahl der Impfdosen, die geliefert wurden in:

- i) EU-Mitgliedsstaaten während des Berichtszeitraums pro Chargennummer,
- ii) EU-Mitgliedsstaaten (Gesamtzahl) und
- iii) andere Staaten

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

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- **SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist und gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EC) Nr 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen durchführen:

	<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
	Während der Pandemie wird der Antragsteller die Sicherheit des Impfstoffes während einer Schwangerschaft mittels eines geeigneten Registers überwachen.	Das Protokoll des Registers wird als Teil des RMP während der Pandemie eingereicht.
	Während der Pandemie wird der Antragsteller eine prospektive Kohortenstudie, wie im Pharmakovigilanzplan festgelegt, durchführen.	Abhängig von der ersten Anwendung des Impfstoff-Stammes, wenn die Pandemie das erste Mal ausbricht.

**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

Pumarix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion  
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

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

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCCDC-RG2)  
3,75 Mikrogramm \*

AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen, DL- $\alpha$ -Tocopherol und Polysorbat 80

\* Hämagglutinin

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Thiomersal  
Natriumchlorid (NaCl)  
Natriummonohydrogenphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )  
Kaliumdihydrogenphosphat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )  
Kaliumchlorid (KCl)  
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** Impfstoff (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 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/1/10/664/001

**13.   CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14.   VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15.   HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**



<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

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 Pumarix  
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das ein Antigen\* entsprechend 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin pro Dosis enthält

\*Antigen: A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCDC-RG2)

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Thiomersal, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, 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/1/10/664/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**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 Pumarix

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Inhalt: AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen (10,69 Milligramm), DL- $\alpha$ -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/1/10/664/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**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 Pumarix  
Pandemischer Influenza-Impfstoff  
A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCDC-RG2)  
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 Pumarix  
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**



## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Pumarix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion**

Pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

**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.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

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

#### **1. Was ist Pumarix und wofür wird es angewendet?**

##### **Was Pumarix ist und wofür es angewendet wird**

Pumarix ist ein Impfstoff zur Vorbeugung einer pandemischen Grippe (Influenza) bei Erwachsenen im Alter von über 18 Jahren.

Eine pandemische Grippe ist eine Art der Influenza, die in Abständen von weniger als 10 Jahren bis zu mehreren Jahrzehnten auftritt. Sie breitet sich schnell über die ganze Welt aus. Die Krankheitszeichen einer pandemischen Grippe sind denen einer einfachen Grippe ähnlich, können aber schwerwiegender sein.

##### **Wie Pumarix wirkt**

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

Wie bei jedem Impfstoff besteht die Möglichkeit, dass nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort aufgebaut wird.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Pumarix erhalten?**

##### **Pumarix darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie zuvor schon einmal eine plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion auf einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Impfstoffes hatten oder auf irgendetwas sonstiges, das in Spuren vorhanden sein kann, wie Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd oder Natriumdeoxycholat.
  - Zeichen einer allergischen Reaktion können juckende Hautausschläge, Atemnot und Schwellung von Gesicht oder Zunge sein.

- In einer pandemischen Situation kann es jedoch sein, dass Sie den Impfstoff trotzdem erhalten, sofern für den Fall, dass Sie eine allergische Reaktion bekommen, eine geeignete medizinische Behandlung unverzüglich verfügbar ist.

Sie dürfen Pumarix nicht erhalten, wenn irgendeiner der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor der Impfstoff angewendet wird.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

- wenn Sie zuvor schon einmal eine allergische Reaktion, die nicht plötzlich und lebensbedrohlich war, auf einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Impfstoffes oder auf Thiomersal, auf Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd oder auf Natriumdeoxycholat hatten.
- wenn Sie eine schwerwiegende Infektion mit Fieber (über 38°C) haben. Falls dies auf Sie zutrifft, wird die Impfung für gewöhnlich verschoben, bis Sie sich besser fühlen. Eine geringfügige Infektion wie z. B. eine Erkältung ist unproblematisch, Ihr Arzt wird Ihnen jedoch mitteilen, ob Sie mit Pumarix geimpft werden können.
- wenn Sie ein geschwächtes Immunsystem haben, da dann die Immunantwort auf den Impfstoff schwach sein kann.
- wenn Sie Blutuntersuchungen zum Nachweis von bestimmten Virusinfektionen durchführen lassen. In den ersten paar Wochen nach der Impfung mit Pumarix können die Testergebnisse nicht korrekt sein. Informieren Sie den Arzt, der bei Ihnen diese Blutuntersuchungen durchführen lässt, dass Sie vor kurzem eine Impfung mit Pumarix erhalten haben.
- wenn Sie eine verstärkte Blutungsneigung haben oder leicht Blutergüsse bekommen.

Wenn irgendeiner der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Pumarix angewendet wird, da eine Impfung nicht empfohlen sein kann oder verschoben werden muss.

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

### **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 Temperatur zu überprüfen und Maßnahmen zu ergreifen, um das Fieber zu senken (z.B. durch Gabe von Paracetamol oder anderer fiebersenkender Medikamente).

### **Anwendung von Pumarix zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen oder wenn Sie kürzlich einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal insbesondere dann, wenn Sie unter einer Behandlung stehen, die das Immunsystem beeinflusst (wie bei einer Behandlung mit Kortikosteroiden oder bei einer Chemotherapie von Krebserkrankungen). Pumarix kann trotzdem angewendet werden, jedoch ist es möglich, dass die Immunantwort schwach ist.

Es ist nicht vorgesehen, dass Pumarix gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht wird. Falls eine gleichzeitige Verabreichung jedoch notwendig ist, wird der andere Impfstoff in den anderen Arm injiziert. Jegliche Nebenwirkungen, die auftreten, können dann schwerwiegender sein.

### **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 Pumarix 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 und Ihre Fähigkeit zum Gebrauch von Werkzeugen oder zum Bedienen von Maschinen haben. Sie sollten daher abwarten, wie Pumarix Sie beeinflusst, bevor Sie eine dieser Tätigkeiten aufnehmen.

### **Pumarix enthält Thiomersal**

Pumarix enthält Thiomersal als Konservierungsmittel. Möglicherweise kann bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Überempfindlichkeiten (Allergien) bekannt sind.

### **Pumarix enthält Natrium und Kalium**

Pumarix enthält pro Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg). Es ist im Wesentlichen frei von Natrium und Kalium.

## **3. Wie ist Pumarix anzuwenden?**

- Erwachsene im Alter von über 18 Jahren: Sie erhalten zwei Dosen Pumarix. Die zweite Dosis sollte im Abstand von mindestens drei Wochen nach der ersten Dosis verabreicht werden.

### **Wenn Sie zuvor bereits eine oder zwei Dosen eines ähnlichen AS03-haltigen H5N1-Impfstoffes erhalten haben**

- Erwachsene im Alter von über 18 Jahren: Sie erhalten eine Dosis Pumarix.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Es gibt wenige Informationen über die Anwendung eines Impfstoffes, der Pumarix sehr ähnlich ist (aber nach einem anderem Verfahren hergestellt wurde), bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren, die entweder zwei Erwachsenendosen oder zwei halbe Erwachsenendosen im Abstand von 3 Wochen erhalten haben. Es gibt keine Informationen über die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren und im Alter von 10 bis 17 Jahren.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen Pumarix verabreichen.

- Sie werden Pumarix als Injektion in einen Muskel verabreicht bekommen.
- Dies erfolgt 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**

Allergische Reaktionen, die dazu führen können, dass Ihr Blutdruck gefährlich abfällt. Wenn dies nicht behandelt wird, kann es zu einem Schock kommen. Ihre Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.

### **Andere Nebenwirkungen:**

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen

- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen
- Müdigkeitsgefühl
- Muskel- und Gelenkschmerzen

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen

- Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle
- Fieber
- Schwitzen
- Schüttelfrost
- Durchfall, Übelkeit

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen

- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Blutergüsse, Verhärtung, Juckreiz oder Wärme
- Lymphknotenschwellungen am Hals
- Schwindelgefühl
- Generelles Unwohlsein
- Ungewöhnliche Schwäche
- Erbrechen, Bauchschmerzen, saures Aufstoßen
- Schlaflosigkeit
- Kribbeln und Taubheit an Händen und Füßen
- Kurzatmigkeit
- Brustschmerzen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Rücken- oder Nackenschmerzen, Muskelsteifheit, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Armen und Beinen

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Bei Verabreichung von 0,5 ml eines ähnlichen Impfstoffes bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren trat Fieber häufiger auf im Vergleich zur Verabreichung der Hälfte dieser Dosierung (0,25 ml des Impfstoffes). Außerdem trat Fieber häufiger bei Kindern im Alter von 6 bis 9 Jahren als bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren auf. Es gab, unabhängig davon, ob die Kinder eine halbe Erwachsenenendosis oder eine Erwachsenenendosis erhalten hatten, keinen Anstieg der Nebenwirkungshäufigkeiten nach der zweiten Dosis, mit Ausnahme von einigen Nebenwirkungen, die nach der zweiten Dosis häufiger waren, insbesondere hinsichtlich der Häufigkeiten von Fieber bei den unter 6-jährigen Kindern.

In anderen klinischen Studien, in denen Kinder im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren einen ähnlichen Impfstoff mit dem Stamm A/Indonesia/05/2005 erhalten haben, wurden bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren Anstiege in den Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen (einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Fieber) nach der Verabreichung der zweiten Dosis beobachtet.

Die folgenden Nebenwirkungen traten mit AS03-haltigen H1N1-Impfstoffen auf. Sie können auch mit Pumarix vorkommen. Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:

- Allergische Reaktionen, die zu einem gefährlichen Blutdruckabfall führen. Wenn dies nicht behandelt wird, kann es zu einem Schock kommen. Ihre Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.
- Krampfanfälle
- Allgemeine Hautreaktionen einschließlich Urtikaria (Nesselsucht)

Die folgenden Nebenwirkungen traten innerhalb von Tagen oder Wochen nach der Impfung mit den routinemäßig jedes Jahr verabreichten Grippeimpfstoffen auf. Sie können auch mit Pumarix vorkommen. Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:

**Selten:** kann bis zu 1 von 1.000 Geimpften betreffen

- Heftig stechende und pochende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Ihrer Nerven
- Niedrige Blutplättchenzahl. Dies kann zu Blutungen oder Blutergüssen führen.

**Sehr selten:** kann bis zu 1 von 10.000 Geimpften betreffen

- Entzündung Ihrer Blutgefäße (Vaskulitis). Dies kann zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenbeschwerden führen.
- Probleme mit Ihrem Gehirn und Ihren Nerven wie Entzündung des Zentralnervensystems (Enzephalomyelitis), Entzündung von Nerven (Neuritis) oder eine Art von Lähmung bekannt als „Guillain-Barré-Syndrom“.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

## 5. Wie ist Pumarix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel 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°C - 8°C).

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

Nicht einfrieren.

### **Nachdem der Impfstoff vermischt wurde:**

Nach dem Mischen den Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwenden und nicht über 30°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 Pumarix enthält**

- **Wirkstoff:**

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

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCCDC-RG2)  
3,75 Mikrogramm\*\* pro Dosis (0,5 ml)

\*angezüchtet in Hühnereiern

\*\*angegeben in Mikrogramm Hämagglutinin

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

- **Adjuvans:**  
Der Impfstoff enthält ein so genanntes Adjuvans (AS03). Dieses Adjuvans enthält Squalen (10,69 Milligramm), DL- $\alpha$ -Tocopherol (11,86 Milligramm) und Polysorbat 80 (4,86 Milligramm). Adjuvantien werden verwendet, um die Immunantwort des Körpers auf die Impfung zu verbessern.
- **Sonstige Bestandteile:**  
Die sonstigen Bestandteile sind: Thiomersal, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke

### **Wie Pumarix aussieht und Inhalt der Packung**

Die Suspension ist eine durchscheinende bis weißgraue, opaleszente Suspension, die geringfügig sedimentieren kann.

Die Emulsion ist eine weißliche, homogene Flüssigkeit.

Bevor der Impfstoff verabreicht wird, werden die beiden Komponenten miteinander vermischt. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche Emulsion.

Eine Packung Pumarix 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 2 22 00 11 11  
czmail@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

#### **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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.  
Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

### 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:

Pumarix 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). In der Durchstechflasche mit der Suspension könnten weißliche Sedimente beobachtet werden. Diese Sedimente gehören zum normalen physikalischen Aussehen der Suspension. Die Emulsion hat ein weißliches Aussehen.
2. Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel (anderer Art als die oben beschriebenen, weißlichen Sedimente) und/oder physikalische Veränderungen untersucht werden. Falls solche Veränderungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
3. 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.
4. Nach dem Hinzufügen des Adjuvans zum Antigen sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche Emulsion. Falls Veränderungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
5. Das Volumen in der Durchstechflasche mit Pumarix nach dem Vermischen ist mindestens 5 ml. Der Impfstoff ist entsprechend der Dosierungsempfehlungen zu verabreichen (siehe Abschnitt 3. „Wie wird Pumarix angewendet“).
6. Vor jeder Anwendung ist die Durchstechflasche zu schütteln und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Veränderungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
7. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml 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.
8. 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 (25°C - 30°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 intravaskulär verabreicht werden.



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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

#### **ANHANG IV**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE  
EMPFEHLUNG EINER ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG  
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC Bewertungsberichts für den PSUR für Pumarix lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC wie folgt:

In Bezug auf das identifizierte Risiko von Fieber bei Kindern (unter 6 Jahren), stimmt der PRAC nicht mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, dass die EU Fachinformation ausreichende Informationen zu diesem Sicherheitsproblem enthält. Als identifiziertes Risiko sollte ein entsprechender Warnhinweis in Abschnitt 4.4 aufgenommen werden. Darüber hinaus sollte der Abschnitt 4.8 überarbeitet werden, um die Reaktogenitätsdaten aus den drei pädiatrischen Studien D-Pan H5N1-009, -013 und -032 zu reflektieren.

Hinsichtlich der verfügbaren Daten bezüglich Fieber bei Kindern ist das PRAC daher der Auffassung, dass Änderungen in der Produktinformation gerechtfertigt sind. Das CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Begründung für die Empfehlung einer Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Basierend auf den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Pumarix ist das CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels mit dem Wirkstoff gereinigte Antigen-Fraktionen von inaktiviertem Spaltvirus A/Indonesia/05/2005 (H5N1)/PR8-IBCDC-RG2 gemäß der vorgeschlagenen Änderungen in der Produktinformation positiv ist.

Das CHMP empfiehlt die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen.