

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

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

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

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

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

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam (X-179A) 3,75 microgram\*\*

\* gekweekt in eieren

\*\* hemagglutinine

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

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

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

Hulpstoffen: het vaccin bevat 5 microgram thiomersal

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Profylaxe van influenza in een officieel afgekondigde pandemische situatie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

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

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

Dit pandemisch griepvaccin heeft een goedkeuring gekregen op basis van gegevens die zijn verkregen met een vaccin dat H5N1-antigeen bevat, aangevuld met gegevens die zijn verkregen met een vaccin dat H1N1-antigeen bevat. De rubriek met klinische gegevens zal worden aangepast zodra er aanvullende gegevens beschikbaar zijn.

Er is momenteel slechts beperkte klinische ervaring met een nog niet geregistreerde formulering van Pandemrix (H1N1), die een hogere hoeveelheid antigeen bevat (zie rubriek 5.1), bij gezonde

volwassenen in de leeftijd van 18-60 jaar en er is geen klinische ervaring bij ouderen, kinderen en adolescenten. Bij het besluit om Pandemrix (H1N1) bij ieder van de leeftijdscategorieën te gebruiken dienen de omvang van de beschikbare klinische data met een versie van het vaccin dat H5N1-antigeen bevat en de ziektekenmerken van de huidige influenzapandemie in overweging genomen te worden.

De doseringsadviezen zijn gebaseerd op:

- de beschikbare veiligheids- en immunogeniteitsgegevens na toediening van het AS03- adjuvans vaccin, dat 3,75 microgram HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat, op dag 0 en dag 21 bij volwassenen, waaronder ouderen, en na toediening van de volwassenendosering en de helft van de volwassenendosering op dag 0 en dag 21 bij kinderen van 3-9 jaar.
- zeer beperkte immunogeniteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een eenmalige dosering van de nog niet geregistreerde formulering van Pandemrix (H1N1) aan gezonde volwassenen van 18-60 jaar.

Zie rubrieken 4.8 en 5.1

### Dosering

#### Volwassenen van 18-60 jaar:

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

Bij voorkeur dient een tweede dosis van het vaccin te worden gegeven. Er dient tussen de eerste en tweede dosis een tussenperiode van ten minste drie weken te zitten .

Echter, voorlopige immunogeniteitsgegevens verkregen 3 weken na toediening van een nog niet geregistreerde formulering van Pandemrix (H1N1) aan een beperkt aantal gezonde volwassenen van 18-60 jaar, suggereren dat een eenmalige dosering bij deze leeftijdsgroep voldoende zou kunnen zijn (zie rubriek 5.1).

#### Ouderen (> 60 jaar)

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

De tweede dosis van het vaccin dient bij voorkeur te worden gegeven na een tussenperiode van ten minste drie weken (zie rubriek 5.1).

#### Kinderen en adolescenten van 10-17 jaar:

Wanneer vaccinatie noodzakelijk wordt geacht, kan worden overwogen de dosering te geven in overeenstemming met de doseringsadviezen voor volwassenen. Echter, bij de keuze van de dosering bij deze leeftijdsgroep dienen de beschikbare veiligheids- en immunogeniteitsgegevens bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 3-9 jaar in overweging te worden genomen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

#### Kinderen van 3-9 jaar:

Wanneer vaccinatie noodzakelijk wordt geacht, lijken de beschikbare gegevens te suggereren dat een toediening van 0,25 ml van het vaccin (dat wil zeggen de helft van de dosering bij volwassenen) op een gekozen datum en een tweede dosis toegediend met een tussenperiode van tenminste 3 weken voldoende is.

Voor deze leeftijdsgroep zijn zeer beperkte veiligheids- en immunogeniteitsgegevens beschikbaar na toediening van het AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 microgram HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat en na toediening van de helft van de dosis van hetzelfde vaccin (dus 1,875 microgram HA en de helft van de hoeveelheid van het AS03-adjuvans 0,25 ml) op dag 0 en dag 21 (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

#### Kinderen van 6 maanden tot 3 jaar:

Wanneer vaccinatie noodzakelijk wordt geacht, kan worden overwogen de dosering te geven in overeenstemming met doseringsadviezen bij kinderen van 3 tot 9 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Kinderen jonger dan 6 maanden oud:

Op dit ogenblik wordt vaccinatie voor deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Voor nadere informatie, zie de rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1.

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

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Eerder opgetreden (levensbedreigende) anafylactische reactie op één van de bestanddelen of residuen (ei en kippeneiwitten, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat en natriumdeoxycholaat) van dit vaccin. Wanneer vaccinatie noodzakelijk wordt geacht, dan moet directe reanimatieapparatuur beschikbaar zijn voor noodgevallen.

Zie rubriek 4.4.

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

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

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

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

Pandemrix mag absoluut nooit intravasculair worden toegediend.

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

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

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

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

Er is zeer beperkte ervaring bij kinderen in de leeftijd tussen 3 en 9 jaar en er is geen ervaring bij kinderen jonger dan 3 jaar en bij adolescenten tussen 10 en 17 jaar (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pandemrix kan worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

- Klinische onderzoeken

Bijwerkingen in klinische onderzoeken met het zogenaamde mock-up vaccin worden hierna vermeld (zie rubriek 5.1 voor nadere informatie over mock-up vaccins).

##### Volwassenen:

De incidentie van bijwerkingen is geëvalueerd bij circa 5.000 proefpersonen vanaf 18 jaar die doses hadden gekregen met de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) stam, die ten minste 3,75 microgram HA/AS03 bevatte.

De gemelde bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie van voorkomen:

Zeër vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden (< 1/10.000)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: lymfadenopathie

Psychische stoornissen

Soms: insomnie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: paresthesie, somnolentie, duizeligheid

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: ecchymose op de injectieplaats, toegenomen zweeten

Soms: pruritus, rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer vaak: artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

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

Soms: malaise

Kinderen van 3-9 jaar:

Een klinisch onderzoek heeft de reactogeniteit onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 5 en van 6 tot 9 jaar, die een volledige of een halve dosering van het AS03-adjuvans vaccin, dat 3,75 microgram HA bevatte afkomstig uit A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), kregen toegediend.

De frequentie per dosis van de bijwerkingen die werd waargenomen in de groepen kinderen die een volledige dosering van het AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 microgram HA bevatte afkomstig uit A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), kregen toegediend, was hoger dan de frequentie die werd waargenomen bij de groepen kinderen die een halve dosering kregen toegediend, met uitzondering van roodheid bij de groep kinderen in de leeftijd van 6-9 jaar. De frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen was zoals hieronder vermeld:

Bijwerking	3-5 jaar		6-9 jaar	
	Halve dosering	Volledige dosering	Halve dosering	Volledige dosering
induratie	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
pijn	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
roodheid	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
zwelling	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
koorts (>38°C)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
koorts (>39°C)				
- frequentie per dosering	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frequentie per individu	3,9%	10,2%	0%	14,3%

duizeligheid	7,9%	13,4%	NA	NA
prikkelbaarheid	7,9%	18,6%	NA	NA
verlies van eetlust	6,9%	16,5%	NA	NA
rillingen	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NA= niet beschikbaar

- Post-marketing-surveillance

Via post-marketing-surveillance van interpandemische, trivalente vaccins zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Soms:

gegeneraliseerde huidreacties, met inbegrip van urticaria

Zelden:

neuralgie, convulsies, voorbijgaande trombocytopenie  
Allergische reacties zijn gemeld, in zeldzame gevallen leidend tot shock.

Zeer zelden:

vasculitis met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren  
Neurologische aandoeningen, zoals encefalomyelitis, neuritis en Guillain-Barré syndroom.

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

#### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Influenzavaccins, ATC-code J07BB02.

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

In dit gedeelte wordt de klinische ervaring, opgedaan met de mock-up vaccins na toediening van twee doseringen en met de nog niet geregistreerde formulering van Pandemrix (H1N1) na een eenmalige dosering bij gezonde volwassenen van 18-60 jaar, beschreven.

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

De immunogeniciteit van verschillende formuleringen van AS03-adjuvans en niet-adjuvans vaccins (A/H5N1) is in klinisch onderzoek, na toediening volgens een 0 en 21 dagen schema, geëvalueerd bij proefpersonen van 3-9 jaar, van 18-60 jaar en van 60 jaar en ouder. Het merendeel van de

proefpersonen had voorafgaand aan de vaccinatie geen traceerbare anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichamen tegen de H5N1-stammen.

Immuunrespons op een nog niet geregistreerde formulering van Pandemrix (H1N1) bij volwassenen van 18-60 jaar.

Bij klinisch onderzoek waarin de immunogeniciteit werd geëvalueerd van AS03-adjuvans vaccin met 5,25 µg HA, afkomstig van A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam, was de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons bij gezonde proefpersonen van 18-60 jaar als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam	
	21 dagen na de 1 <sup>ste</sup> dosis N=62	
Seroprotectiesnelheid <sup>1</sup>	98,4%	
Seroconversiesnelheid <sup>2</sup>	98,4%	
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	41,4	

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

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

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

Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

**Volwassenen van 18-60 jaar**

Bij klinisch onderzoek, waarin de immunogeniciteit werd geëvalueerd van AS03-adjuvans vaccin met 3,75 µg HA, afkomstig van A/Vietnam/1194/2004, was de anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004				
	0, 21 dagen schema		0, 6 maanden schema		
	21 dagen na de 1 <sup>ste</sup> dosis N=925	21 dagen na de 2 <sup>de</sup> dosis N=924	21 dagen na de 1 <sup>ste</sup> dosis N=55	7 dagen na de 2 <sup>de</sup> dosis N=47	21 dagen na de 2 <sup>de</sup> dosis N=48
Seroprotectiesnelheid <sup>1</sup>	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Seroconversiesnelheid <sup>2</sup>	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

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

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

Na twee doseringen gegeven na 21 dagen of na 6 maanden had 96,0% van de proefpersonen een viervoudige verhoging van de neutraliserende antilichaamtiter in serum en 98-100% had een titer van ten minste 1:80.

Bij het volgen van 50 proefpersonen, die twee doseringen kregen toegediend van het AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004, op dag 0 en dag 21, werd aangetoond dat bij adjuvans 84% seroprotectie (HI-titer  $\geq 1:40$ ) had verkregen op dag 42 vergeleken met 54% op dag 180. Een viervoudige toename van de neutraliserende antilichaamtiter in serum

vergeleken met dag 0 werd waargenomen bij 85,7% van de proefpersonen op dag 42 en bij 72% op dag 180.

### Ouderen (> 60 jaar)

Bij een ander klinisch onderzoek werd op dag 0 en dag 21 aan 152 proefpersonen boven 60 jaar (gestratificeerd van 61 tot 70 jaar, van 71 tot 80 jaar en boven 80 jaar) een enkele of een dubbele dosering van AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), toegediend. Op dag 42 was de anti-HA-antilichaamrespons als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 tot 70 jaar		71 tot 80 jaar		>80 jaar	
	Enkele dosis n=91	Dubbele dosis n=92	Enkele dosis n=48	Dubbele dosis n=43	Enkele dosis n=13	Dubbele dosis n=10
Seroprotectiesnelheid <sup>1</sup>	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Seroconversiesnelheid <sup>2</sup>	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

<sup>2</sup> seroconversiesnelheid: deel van de proefpersonen dat seronegatief was vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer heeft van  $\geq 1:40$  of seropositief was vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging heeft;

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

Hoewel er op dag 42 een voldoende respons werd bereikt wanneer tweemaal een enkele dosis werd toegediend van het AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), werd er een hogere respons waargenomen na twee toedieningen van een dubbele dosering van het vaccin.

Er zijn zeer beperkte gegevens bij seronegatieve proefpersonen boven de 80 jaar (n=5). Uit deze gegevens blijkt dat niemand de seroprotectiesnelheid bereikte na twee toedieningen van een enkele dosis van AS03-adjuvansvaccin dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Echter, na twee toedieningen van een dubbele dosering vaccin was op dag 42 de seroprotectiesnelheid 75%.

Op dag 180 was de seroprotectiesnelheid 52,9% bij proefpersonen ouder dan 60 jaar die tweemaal een enkele dosering toegediend hadden gekregen en 69,5% bij degenen die op dag 0 en dag 21 dubbele doseringen toegediend hadden gekregen.

Bovendien had respectievelijk 44,8% en 56,1% van de proefpersonen in deze doseringsgroepen op dag 42 een viervoudige toename van de neutraliserende antilichaamtiter in serum vergeleken met dag 0 en had 96,6% en 100% van de proefpersonen een titer van ten minste 1:80 op dag 42.

### Kinderen van 3-9 jaar

Bij een ander klinisch onderzoek kregen kinderen in de leeftijd van 3-5 en van 6-9 jaar twee doseringen van een volledige (0,5 ml) dosering of een halve (0,25 ml) dosering AS03-adjuvans vaccin, dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat, toegediend op dag 0 en op dag 21. Op dag 42 en 6 maanden na de tweede dosering was de anti-HA-antilichaamrespons als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004							
	3 tot 5 jaar				6 tot 9 jaar			
	Dag 42		Dag 180		Dag 42		Dag 180	
	halve dose- ring n=49	volle- dige dose- ring n=44	halve dose- ring n=50	volle- dige dose- ring n=29	halve dose- ring n=43	volle- dige dose- ring n=43	halve dose- ring n=44	volle- dige dose- ring n=41
Seroprotectie- snelheid <sup>1</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Seroconversie- snelheid <sup>2</sup>	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Seroconversie- factor <sup>3</sup>	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

<sup>2</sup> seroconversiesnelheid: deel van de proefpersonen dat seronegatief was vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer heeft van  $\geq 1:40$  of seropositief was vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging heeft;

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

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

Op dag 42 was de neutraliserende antilichaamrespons in serum als volgt:

neutraliserende antilichamen in serum	Immuunrespons op A/Vietnam/1194/2004			
	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis			
	3 tot 5 jaar		6 tot 9 jaar	
	halve dosering n=47	volledige dosering n=42	halve dosering n=42	volledige dosering n=42
GMT <sup>1</sup>	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Seroconversie-snelheid <sup>2</sup>	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ <sup>3</sup>	100%	100%	100%	100%

<sup>1</sup> geometrisch gemiddelde titer

<sup>2</sup> 4-voudige verhoging in neutraliserende antilichaamtiter in serum

<sup>3</sup> % van proefpersonen, die een serum neutraliserende antilichaam titer bereiken van ten minste 1:80

#### Immuunrespons op A/Indonesië/05/2005 (H5N1)

Bij een klinisch onderzoek waarin twee doseringen van AS03-adjuvans vaccin dat 3,75  $\mu$ g HA afkomstig van A/Indonesië/05/2005 bevat, op dag 0 en op dag 21 werden toegediend aan 140 proefpersonen van 18-60 jaar, was de anti-HA-antilichaamrespons als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesië/05/2005		
	Dag 21 n=140	Dag 42 n=140	Dag 180 n=138
Seroprotectiesnelheid <sup>1</sup>	45,7%	96,4%	49,3%
Seroconversiesnelheid <sup>2</sup>	45,7%	96,4%	48,6%
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	4,7	95,3	5,2

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

<sup>2</sup> seroconversiesnelheid: deel van de proefpersonen dat òf seronegatief was vóór de vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer heeft van  $\geq 1:40$  of seropositief was vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging heeft;

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

Een viervoudige toename van de neutraliserende antilichaamtiter in serum werd 21 dagen na de eerste dosering waargenomen bij respectievelijk 79,2% van de proefpersonen, en bij 95,8% 21 dagen na de tweede dosering en bij 87,5% 6 maanden na de tweede dosering.

Bij een tweede onderzoek werden twee doseringen van AS03-adjuvansvaccin dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/Indonesië/05/2005 bevat, toegediend op dag 0 en op dag 21 aan 49 proefpersonen van 18-60 jaar. Op dag 42 was de anti-HA-antilichaam seroconversiesnelheid 98%, bij alle proefpersonen werd seroprotectie bereikt en de seroconversiefactor was 88,6. Bovendien hadden alle proefpersonen neutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:80.

#### Kruisreactieve immuunrespons veroorzaakt door AS03-adjuvans vaccin dat 3,75 $\mu\text{g}$ HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat

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

De anti-HA-antilichaamrespons op A/Indonesië/5/2005 na toediening van het AS03-adjuvansvaccin dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat, was als volgt:

anti-HA-antilichaam	A/Indonesië/5/2005		
	0, 21 dagen schema	0, 6 maanden schema	
	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis n = 924	7 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis n = 47	21 dagen na 2 <sup>e</sup> dosis n = 48
Seroprotectiesnelheid <sup>1</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Seroconversiesnelheid <sup>2</sup>	50,2%	74,5%	83,3%
Seroconversiefactor <sup>3</sup>	4,9	12,9	18,5

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

<sup>2</sup> seroconversiesnelheid: deel van de proefpersonen dat òf seronegatief was vóór de vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer heeft van  $\geq 1:40$  òf seropositief was vóór de vaccinatie en een viervoudige titerverhoging heeft;

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

Een viervoudige toename van de neutraliserende antilichaamtiter in serum tegen A/Indonesia/5/2005 werd bij  $> 90\%$  van de proefpersonen bereikt na twee doseringen, onafhankelijk van het schema. Na twee doseringen, die 6 maanden na elkaar gegeven werden, hadden alle proefpersonen een titer van ten minste 1:80.

Bij een andere studie bij 50 proefpersonen was 21 dagen na de tweede dosis van AS03-adjuvans vaccin dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 bevat, de anti-HA-antilichaam seroprotectiesnelheid 20% tegen A/Indonesië/5/2005, 35% tegen A/Anhui/01/2005 en 60% tegen A/Turkije/Turkije/1/2005.

## Ouderen (> 60 jaar)

Bij 152 proefpersonen boven 60 jaar waren 42 dagen na twee doseringen van AS03-adjuvans vaccin dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 bevat, de anti-HA-antilichaam seroprotectie- en seroconversiesnelheden tegen A/Indonesië/5/2005 23% en de seroconversiefactor was 2,7. Neutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:40 of ten minste 1:80 werden respectievelijk bereikt bij 87% en 67% van de geteste 87 proefpersonen.

## Kinderen van 3 tot 9 jaar

Bij de proefpersonen in de leeftijd van 3 tot 5 jaar en van 6 tot 9 jaar die twee doseringen van ofwel de volledige ofwel de halve dosering AS03-adjuvans vaccin dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bevat, kregen toegediend was de anti-HA-antilichaamrespons op dag 42 (n=179) en 6 maanden na de tweede dosering (n=164) als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/Indonesia/5/2005							
	3 tot 5 jaar				6 tot 9 jaar			
	Dag 42		Dag 180		Dag 42		Dag 180	
	Halve dose-ring n=49	Volle-dige dose-ring n=44	Halve dose-ring n=50	Volle-dige dose-ring n=29	Halve dose-ring n=43	Volle-dige dose-ring n=43	Halve dose-ring n=44	Volle-dige dose-ring n=41
Seroprotectie-snelheid <sup>1</sup>	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Seroconversie-snelheid <sup>2</sup>	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Seroconversie-factor <sup>3</sup>	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

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

<sup>2</sup> seroconversiesnelheid: deel van de proefpersonen dat seronegatief was vóór vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer heeft van  $\geq$  1:40 óf seropositief was vóór vaccinatie en een viervoudige titerverhoging heeft;

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

Bovendien bleef in de groep van kinderen, die een halve dosering van het vaccin kregen, het aandeel van de proefpersonen met een neutraliserende antilichaamtiter boven 1:80 hoog tot 12 maanden na de eerste dosering; in de groep van 3-5 jarigen: 97,8% op dag 42; 89,6% in maand 6 en 87,2 in maand 12 en in de groep van 6-9 jarigen: 97,6% op dag 42; 90,0% in maand 6 en 82,9% in maand 12.

Één dosis AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Indonesië/05/2005 bevat, toegediend na één of twee doseringen van AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 bevat.

Bij een klinisch onderzoek kregen proefpersonen van 18-60 jaar een dosering van AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 µg HA bevat afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 of van Indonesië/5/2005, zes maanden nadat ze een of twee primingdoseringen hadden gekregen op dag 0 en dag 21 van het AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75 µg HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 bevat. De anti-HA-respons was als volgt:

anti-HA-antilichaam	Tegen A/Vietnam, 21 dagen na 'boosting' met A/Vietnam	Tegen A/Indonesië, 21 dagen na 'boosting' met A/Indonesië

	n=46		n=49	
	Na één 'priming' dosis	Na twee 'priming' doseringen	Na één 'priming' dosis	Na twee 'priming' doseringen
Seroprotectiesnelheid <sup>1</sup>	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
'Booster'- seroconversiesnelheid <sup>2</sup>	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
'Booster' factor <sup>3</sup>	29,2	11,5	55,3	45,6

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

<sup>2</sup> seroconversiesnelheid na de booster: deel van de proefpersonen dat òf seronegatief was vóór de 'booster'-vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer heeft van  $\geq 1:40$  òf seropositief was vóór de 'booster'-vaccinatie en een viervoudige titerverhoging heeft;

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

Onafhankelijk of er 6 maanden van tevoren één of twee 'priming' vaccindoseringen waren gegeven, waren de seroprotectiesnelheden tegen A/Indonesië  $> 80\%$  na een dosering van AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 bevat. De seroprotectiesnelheden tegen A/Vietnam waren  $>90\%$  na een dosering van AS03-adjuvans vaccin, dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/Indonesië/05/2005 bevat. Alle proefpersonen bereikten een neutraliserende antilichaamtiter van ten minste 1:80 tegen elk van de twee stammen, onafhankelijk van het HA-type van het vaccin en van het voorafgaande aantal doseringen.

Bij een ander klinisch onderzoek kregen 39 proefpersonen van 18-60 jaar een dosering van AS03-adjuvansvaccin, dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/Indonesië/5/2005 bevat, toegediend veertien maanden nadat ze twee doseringen van AS03-adjuvans vaccin, dat 3,75  $\mu\text{g}$  HA afkomstig van A/Vietnam/1194/2004 bevat, op dag 0 en dag 21 hadden gekregen. De seroprotectiesnelheid tegen A/Indonesië was 21 dagen na 'booster'-vaccinatie 92% 'booster'-vaccinatie 'booster'-vaccinatieen 69,2% op dag 180.

#### Gegevens uit niet-klinisch onderzoek:

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Injectieflacon met suspensie:*

Polysorbaat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchloride (NaCl)

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

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

Kaliumchloride (KCl)

Magnesiumchloride ( $\text{MgCl}_2$ )

Water voor injecties

*Injectieflacon met emulsie:*

Natriumchloride (NaCl)

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

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

Kaliumchloride (KCl)

Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

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

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

*Een verpakking bevat:*

- een set van 50 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml suspensie (10 x 0,25 ml doses) met een stop (butylrubber).
- twee sets van 25 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml emulsie (10 x 0,25 ml doses) met een stop (butylrubber).

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

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Pandemrix bestaat uit twee componenten:

Suspensie: multidosed injectieflacon, die het antigeen bevat.

Emulsie: multidosed injectieflacon, die het adjuvans bevat.

Vóór toediening dienen beide componenten te worden gemengd.

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

1. Voordat beide bestanddelen worden gemengd, dienen de emulsie en suspensie op kamertemperatuur te komen, te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan, dan dient het vaccin te worden weggegooid.
2. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met de emulsie met een spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met de suspensie.
3. Na toevoeging van de emulsie aan de suspensie dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
4. Het volume van Pandemrix (5 ml) na menging komt overeen met 10 doseringen van het vaccin.
5. De injectieflacon dient vóór elke toediening goed te worden geschud.
6. Elke 0,5 ml dosis van het vaccin wordt met een spuit voor injectie opgezogen.
7. De naald die gebruikt is voor het onttrekken, dient te worden vervangen door een geschikte naald voor intramusculaire injectie.
8. Na menging het vaccin bewaren beneden 25°C en binnen 24 uur gebruiken.

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

België

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

EU/1/08/452/001

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

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

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

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME  
BESTANDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING  
VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK  
VOOR VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN  
DE HANDEL BRENGEN**
  
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

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

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart  
België

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

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

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

Pandemrix kan uitsluitend op de markt worden gebracht wanneer er een officiële verklaring van de WHO/EU van een influenzapandemie is, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor Pandemrix de officieel verklaarde pandemische stam in acht neemt.

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

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

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

- **ANDERE VOORWAARDEN**

*Officiële partijvrijgifte*

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

*Farmacovigilantiesysteem*

De registratiehouder moet ervoor zorgdragen dat er een farmacovigilantiesysteem, zoals beschreven in versie 3.4 (gedateerd 4 september 2009) in Module 1.8.1 van de aanvraag voor handelsvergunning, beschikbaar en operationeel is voordat het product in de handel wordt gebracht en net zolang als dat het product bruikbaar is.

*PSUR-indiening tijdens de influenzapandemie*

Tijdens een pandemische situatie zal de frequentie van indiening van de bijgewerkte periodieke veiligheidsverslagen (PSURs), zoals gespecificeerd in Artikel 24 van Richtlijn (EC) nr. 726/2004 niet voldoende zijn voor het monitoren van de veiligheid van een pandemisch vaccin waaraan gedurende een korte periode grote aantallen mensen worden blootgesteld. Een dergelijke situatie vereist snel melden van veiligheidsinformatie die grote implicaties kan hebben voor de risico-baten balans tijdens een pandemie. Directe analyse van cumulatieve veiligheidsinformatie, in relatie tot de aantallen mensen die zijn blootgesteld, zal cruciaal zijn voor besluiten op het registratievlak en voor de bescherming van de populatie die gevaccineerd gaat worden. De registratiehouder zal maandelijks een vereenvoudigde PSUR indienen volgens de tijdslijnen, format, en inhoud zoals beschreven in de “CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMEA/359381/2009)” en alle volgende updates.

*Risk Management Plan*

De registratiehouder zegt toe de onderzoeken en aanvullende farmacovigilantie-activiteiten uit het farmacovigilatieplan uit te voeren, zoals overeengekomen in versie RMPv2 (gedateerd september 2009) van het Risk Management Plan (RMP) opgenomen in Module 1.8.2 van de vergunningaanvraag en alle volgende updates van het RMP geaccepteerd door de CHMP.

**C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen (registratiehouder) dient het volgende onderzoeksprogramma binnen de daarvoor aangegeven termijn af te ronden. De resultaten hiervan zullen de basis vormen van de continue herbeoordeling van de baten/risicoverhouding.

<p><b>Klinisch</b></p>	<p>De registratiehouder verplicht zich tot het beschikbaar maken van beknopte rapporten van de hieronder vermelde studies bij volwassenen:</p> <p>Veiligheids- en immunogeniteitsgegevens:</p> <p>Studie D-Pan H1N1-021</p> <p>De registratiehouder verplicht zich tot het beschikbaar maken van de D21 neutraliserende antilichamen gegevens van studie D-Pan H1N1-021</p> <p>Studie D-Pan H1N1-007 -na dosering 1 -na dosering 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-008 -na dosering 1 -na dosering 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-020 - na dosering 1 - na dosering 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-018 - na dosering 1 - na dosering 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-022</p> <p>Studie D-Pan H1N1-017</p>	<p>06 november 2009</p> <p>14 oktober 2009</p> <p>14 oktober 2009 04 december 2009</p> <p>06 november 2009 05 februari 2010</p> <p>04 december 2009 05 februari 2010</p> <p>06 november 2009 05 februari 2010</p> <p>09 april 2010</p> <p>05 maart 2010</p>
<p><b>Klinisch</b></p>	<p>De registratiehouder verplicht zich tot het beschikbaar maken van beknopte rapporten van de hieronder vermelde studies bij kinderen:</p> <p>Veiligheids- en immunogeniteitsgegevens:</p> <p>Studie D-Pan H1N1-009</p> <p>- na dosering 1 (halve doseringsgegevens)</p> <p>- na dosering 2 (halve doseringsgegevens)</p> <p>- na dosering 1 (volledige doseringsgegevens)</p>	<p>06 november 2009</p> <p>08 januari 2010</p> <p>04 december 2009</p>

	<p>- na dosering 2 (full doseringsgegevens) - na dosering 2 (opgeschoonde volledige en halve doseringsgegevens)</p> <p>Studie D-Pan H1N1-010 -na dosering 1 -na dosering 2</p> <p>Studie D-Pan H1N1-023</p> <p>Studie D-Pan H1N1-012</p>	<p>08 januari 2010 05 maart 2010</p> <p>04 december 2009 05 maart 2010</p> <p>05 maart 2010</p> <p>09 juli 2010</p>
<b>Klinisch</b>	De registratiehouder verplicht zich tot het indienen van het protocol en het overleggen van de resultaten van de werkzaamheidsstudies uitgevoerd in overeenstemming met de door ECDC gepubliceerde studieprotocollen.	Protocol zal worden ingediend op 15 oktober 2009. Studieresultaten zullen worden overlegd binnen 2 weken nadat ze beschikbaar zijn
<b>Farmacovigilantie</b>	De registratiehouder zal een prospectieve cohort veiligheidsstudie uitvoeren bij tenminste 9.000 patiënten, van verschillende leeftijdsgroepen, met inbegrip van immunogecompromitteerde proefpersonen. Dit in overeenstemming met het samen met het Risk Management Plan ingediende protocol. “Observed-to-Expected” analyses zullen worden uitgevoerd.	Tussentijdse en finale resultaten zullen worden ingediend in overeenstemming met het protocol.
<b>Farmacovigilantie</b>	De registratiehouder verplicht zich tot het overleggen van de details van studiedesign en -resultaten van een zwangerschapsregistratie studie.	Details zullen worden ingediend binnen een maand na het Commissie Besluit van de betreffende variatie. Resultaten zullen overlegd worden in de vereenvoudigde PSUR.
<b>Farmacovigilantie</b>	De registratiehouder verplicht zich tot het onmiddellijk onderzoeken van opkomende veiligheids- en werkzaamheidsaspecten, die de “benefit-risk” balans van het vaccin beïnvloeden.	Binnen een maand na het Commissie Besluit van de betreffende variatie met de EMEA overeenkomen wat de design van de additionele studies naar opkomende “benefit-risk” beoordeling moet zijn.

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

## **A. ETIKETERING**

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pandemrix, suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie  
Pandemisch influenzavaccin (H1N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

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

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

gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen bevat equivalent aan:

A/California/7/2009 (H1N1) v-achtige stam (X-179A) 3,75 microgram\*

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

\* hemagglutinine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

polysorbaat 80  
octoxynol 10  
thiomersal  
natriumchloride (NaCl)  
dinatriumwaterstoffosfaat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
kaliumdiwaterstoffosfaat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
kaliumchloride (KCl)  
magnesiumchloride (MgCl<sub>2</sub>)  
water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie (antigeen)

50 injectieflacons: emulsie (adjuvans)

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

1 dosis = 0,5 ml

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

Intramusculair gebruik.  
Schudden vóór gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

Suspensie en emulsie dienen voor toediening gemengd te worden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

Verwijderen overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/08/452/001

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Suspensie voor emulsie voor injectie voor Pandemrix  
Pandemisch influenzavaccin (H1N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

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

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

3,75 microgram hemagglutinine/dosis

\*Antigeen: A/California/7/2009 (H1N1) v-achtige stam (X-179A)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:

polysorbaat 80

octoxynol 10

thiomersal

natriumchloride

dinatriumwaterstoffosfaat

kaliumdiwaterstoffosfaat

kaliumchloride

magnesiumchloride

water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Antigeen: suspensie voor injectie

50 injectieflacons: suspensie

2,5 ml/injectieflacon.

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

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

Intramusculair gebruik.

Schudden vóór gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren bij +2°C tot +8°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

GSK Biologicals, Rixensart - België

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

EU/1/08/452/001

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emulsie voor emulsie voor injectie voor Pandemrix

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

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:  
natriumchloride  
dinatriumwaterstoffosfaat  
kaliumdiwaterstoffosfaat  
kaliumchloride  
water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

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

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

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren bij +2°C tot +8°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

GSK Biologicals, Rixensart - België

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

EU/1/08/452/001

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

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

**INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE**

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

Antigeen suspensie voor Pandemrix  
Pandemisch influenzavaccin  
A/California/7/2009 (H1N1) v-achtige stam (X-179A)  
Intramusculair gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik mengen met adjuvans emulsie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

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

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

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

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

**6. OVERIGE**

Bewaren bij +2°C tot +8°C, niet invriezen, beschermen tegen licht

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

**INJECTIEFLACON MET EMULSIE**

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

Adjuvansemulsie voor Pandemrix  
I.M.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik mengen met antigeen suspensie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

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

2,5 ml

**6. OVERIGE**

Bewaren bij +2°C tot +8°C, niet invriezen, beschermen tegen licht

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

**Pandemrix, suspensie en emulsie voor injectie**  
Pandemisch influenzavaccin (H1N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

Voor de meest recente informatie kunt u de website raadplegen van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u dit vaccin krijgt toegediend.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Pandemrix en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Pandemrix krijgt toegediend
3. Hoe wordt Pandemrix toegediend
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Pandemrix
6. Aanvullende informatie

### **1. Wat is Pandemrix en waarvoor wordt het gebruikt**

Pandemrix is een vaccin om pandemische griep (influenza) te voorkomen.

Pandemische griep is een type influenza, die om de paar decennia voorkomt en zich snel over de wereld verspreidt. De symptomen (verschijnselen) van pandemische griep zijn vergelijkbaar met die van gewone griep maar ze kunnen heviger zijn.

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

### **2. Wat u moet weten voordat u Pandemrix krijgt toegediend**

**U dient Pandemrix niet toegediend te krijgen :**

- als u in het verleden een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheds) reactie heeft gehad op een van de bestanddelen van Pandemrix (deze zijn vermeld aan het eind van deze bijsluiter in rubriek 6) of op een van de stoffen die mogelijk in heel kleine hoeveelheden achter zijn gebleven, te weten ei en kippeneiwit, ovalbumine, formaldehyde, gentamicinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat. Verschijnselen van een allergische (overgevoeligheds) reactie kunnen bijvoorbeeld bestaan uit jeukende huiduitslag, kortademigheid en opzwellen van het gezicht of de tong

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

### **Wees extra voorzichtig met Pandemrix:**

- als u een andere allergische reactie heeft gehad dan een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheds)reactie op een van de bestanddelen van het vaccin, of op

thiomersal, eieren, kippeneiwit, ovalbumine, formaldehyde, gentamycinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat (zie rubriek 6).

- als u een ernstige infectie met verhoging heeft (meer dan 38°C). Als dit bij u het geval is, zal de vaccinatie gewoonlijk worden uitgesteld totdat u zich beter voelt. Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem mogen zijn maar uw arts zal u adviseren of u met Pandemrix gevaccineerd kunt worden
- als u een bloedonderzoek krijgt om te onderzoeken of u een infectie met bepaalde virussen heeft. De eerste paar weken na vaccinatie met Pandemrix kunnen de resultaten van deze testen verstoord zijn. Vertel de arts die deze testen aanvraagt dat u onlangs Pandemrix heeft gekregen

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

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

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of verpleegkundige als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, of voor andere vaccins die u onlangs toegediend hebt gekregen.

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

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vertel aan uw arts als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden. Bespreek met uw arts of u Pandemrix zou moeten krijgen.

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

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

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

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Pandemrix**

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

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

## **3. Hoe wordt Pandemrix toegediend**

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

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

### Volwassenen met inbegrip van ouderen (> 60 jaar):

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

Een tweede dosis moet worden toegediend na een tussenperiode van tenminste 3 weken.

### Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 17 jaar:

Als wordt overwogen dat u moet worden gevaccineerd, dan krijgt u mogelijk twee doseringen van 0,5 ml van het vaccin met een tussenperiode van tenminste 3 weken.

#### Kinderen in de leeftijd van 3 tot 9 jaar:

Als wordt overwogen dat uw kind moet worden gevaccineerd, dan krijgt hij/zij mogelijk een eerste dosering van 0,25 ml van het vaccin en een tweede dosering van 0,25 ml met een tussenperiode van tenminste 3 weken.

#### Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 3 jaar:

Als wordt overwogen dat uw kind moet worden gevaccineerd, dan krijgt hij/zij mogelijk een eerste dosering van 0,25 ml van het vaccin en een tweede dosering van 0,25 ml met een tussenperiode van tenminste 3 weken.

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

Vaccinatie wordt op dit ogenblik niet aangeraden bij deze leeftijdsgroep.

Wanneer Pandemrix is toegediend als eerste dosering, dan wordt aangeraden om Pandemrix (en niet een ander vaccin tegen H1N1) te blijven gebruiken voor het volledige vaccinatie schema

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals alle geneesmiddelen kan Pandemrix bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

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

Bij klinische studies met een gelijksoortig vaccin waren de meeste bijwerkingen mild van aard en kortdurend. De bijwerkingen zijn doorgaans vergelijkbaar met die van het seizoensgebonden griepvaccin.

De bijwerkingen die hieronder worden vermeld zijn omschreven volgens de volgende afspraken:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

Vaak (komt voor bij 1 tot 10 op 100 mensen)

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

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

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

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn opgetreden met Pandemrix tijdens klinische studies bij volwassenen, met inbegrip van ouderen, en bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 9 jaar:

#### **Zeer vaak**

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

#### **Vaak**

- warm gevoel, jeuk of blauwe plek op de injectieplaats
- meer zweten, rillingen, griepachtige verschijnselen
- gezwollen klieren in de hals, oksels of liesstreek

#### **Soms**

- tinteling of gevoelloosheid in handen of voeten

- slaperigheid
- duizeligheid
- diarree, braken, buikpijn, gevoel van misselijkheid
- jeuk, huiduitslag
- algeheel gevoel van niet lekker zijn
- slapeloosheid

Bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 9 jaar kwam koorts vaker voor wanneer de volwassenendosering (0,5 ml van het vaccine) was toegediend dan wanneer de halve dosering (0,25 ml van het vaccin) was toegediend. Bovendien kwam koorts vaker voor bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 9 jaar dan bij kinderen van 3 tot 5 jaar.

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

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

#### **Soms**

- gegeneraliseerde huidreacties met inbegrip van bultjes (urticaria)

#### **Zelden**

- allergische (overgevoeligheids) reacties, resulterend in een gevaarlijke bloeddrukverlaging, die, indien onbehandeld, kan leiden tot shock. Artsen zijn hiermee bekend en hebben in voorkomende gevallen een spoedbehandeling beschikbaar
- toevallen
- ernstige stekende of kloppende pijn in een of meerdere zenuwen
- lage bloedplaatjestelling die kan leiden tot bloedingen of blauwe plekken

#### **Zeer zelden**

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

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

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

## **5. Hoe bewaart u Pandemrix**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

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

Bewaren in de koelkast (+2°C – +8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

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

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

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## **6. Aanvullende informatie**

### **Wat bevat Pandemrix**

- Het werkzame bestanddeel:

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen\* bevat dat overeenkomt met:

A/California/7/2009 (H1N1) v-achtige stam (X-179A), 3,75 microgram\*\* per 0,5 ml dosis

\* gekweekt op eieren

\*\* uitgedrukt in microgram hemagglutinine

Dit vaccin voldoet aan de WHO-aanbevelingen en het EU-besluit met betrekking tot de pandemie.

- Adjuvans:

Het vaccin bevat een “adjuvans” (ASO3) om een betere reactie op te wekken. Dit adjuvans bevat squaleen (10,69 milligram), DL- $\alpha$ -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram).

- Andere bestanddelen:

De andere bestanddelen zijn: polysorbaat 80, octoxynol 10, thiomersal, natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injecties.

### **Hoe ziet Pandemrix er uit en wat is de inhoud van de verpakking**

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie

De suspensie is een kleurloze, licht melkwhite vloeistof.

De emulsie is een witachtige, homogene vloeistof.

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

Een verpakking Pandemrix bevat:

- een set met 50 injectieflacons met 2,5 ml suspensie (antigeen) voor 10 doseringen
- twee sets met 25 injectieflacons met 2,5 ml emulsie (adjuvans) voor 10 doseringen

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

België

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

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tel./tél.: + 32 2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
gsk.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

**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) 800 00 12 12  
grippeA@gsk.com

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel.: + 31 (0)30 6938100  
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 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  
recepacia.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

**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

**Lietuva**

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

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

Pandemrix is geregistreerd onder "uitzonderlijke omstandigheden".  
Het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en zonodig zal deze bijsluiter worden aangepast.

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

---

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

Pandemrix bestaat uit twee delen:

Suspensie: multidose injectieflacon die het antigeen bevat.

Emulsie: multidose injectieflacon die het adjuvans bevat.

Vóór toediening dienen beide componenten te worden gemengd.

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

1. Voordat beide bestanddelen worden gemengd, dienen de emulsie en suspensie op kamertemperatuur te komen, te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan, dan dient het vaccin te worden weggegooid.
2. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met de emulsie met een spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met de suspensie
3. Na toevoeging van de emulsie aan de suspensie dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een witachtige emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
4. Het volume van Pandemrix (5 ml) na menging komt overeen met 10 doseringen van het vaccin.
5. De injectieflacon dient vóór elke toediening goed te worden geschud.
6. Elke 0,5 ml dosis van het vaccin wordt met een spuit voor injectie opgezogen.

7. De naald gebruikt voor het onttrekken dient te worden vervangen door een geschikte naald voor intramusculaire injectie.
8. Na menging het vaccin bewaren beneden 25°C en binnen 24 uur gebruiken

Het vaccin mag NOOIT intravasculair worden toegediend.

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