

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- α -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 pre-pandemisch 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:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaa ($\geq 1/100$ 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: insomnia

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 zweten

Soms: pruritus, rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer vaak: artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

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

Soms: malaise

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 ^{ste} dosis N=62	
Seroprotectiesnelheid ¹	98,4%	
Seroconversiesnelheid ²	98,4%	
Seroconversiefactor ³	41,4	

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

² 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;

³ 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 ^{ste} dosis N=925	21 dagen na de 2 ^{de} dosis N=924	21 dagen na de 1 ^{ste} dosis N=55	7 dagen na de 2 ^{de} dosis N=47	21 dagen na de 2 ^{de} dosis N=48
Seroprotectiesnelheid ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Seroconversiesnelheid ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Seroconversiefactor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

² 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;

³ 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 ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Seroconversiesnelheid ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Seroconversiefactor ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹ seroprotectiesnelheid: deel van de proefpersonen met hemagglutinatieremming (HI) titer \geq 1:40;

² 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;

³ 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 ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Seroconversie- snelheid ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Seroconversie- factor ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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

² 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;

³ 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 ^e 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 ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Seroconversie-snelheid ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹ geometrisch gemiddelde titer

² 4-voudige verhoging in neutraliserende antilichaamtiter in serum

³ % 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 μ 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 ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Seroconversiesnelheid ²	45,7%	96,4%	48,6%
Seroconversiefactor ³	4,7	95,3	5,2

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

² 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;

³ 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 μg 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 μg 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 μg 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 ^e dosis n = 924	7 dagen na 2 ^e dosis n = 47	21 dagen na 2 ^e dosis n = 48
Seroprotectiesnelheid ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Seroconversiesnelheid ²	50,2%	74,5%	83,3%
Seroconversiefactor ³	4,9	12,9	18,5

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

² 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;

³ 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 µg 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 ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Seroconversie- snelheid ²	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Seroconversie- factor ³	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

¹ seroprotectiesnelheid: deel van de proefpersonen met hemagglutinerremming (HI) titer \geq 1:40;

² 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;

³ 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 n=46		Tegen A/Indonesië, 21 dagen na 'boosting' met A/Indonesië n=49	
	Na één 'priming' dosis	Na twee 'priming' doseringen	Na één 'priming' dosis	Na twee 'priming' doseringen
Seroprotectiesnelheid ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
'Booster'-seroconversiesnelheid ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
'Booster' factor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

² 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;

³ '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 µg 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 µg 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 µg HA afkomstig van A/Indonesië/5/2005 bevat, toegediend veertien maanden nadat ze twee doseringen van AS03-adjuvans vaccin, dat 3,75 µg 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 (Na_2HPO_4)

Kaliumdiwaterstoffosfaat (KH_2PO_4)

Kaliumchloride (KCl)

Magnesiumchloride (MgCl_2)

Water voor injecties

Injectieflacon met emulsie:

Natriumchloride (NaCl)

Dinatriumwaterstoffosfaat (Na_2HPO_4)

Kaliumdiwaterstoffosfaat (KH_2PO_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: 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 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/>.