

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A) 3,75 Mikrogramm**

* angezüchtet in Hühnereiern

** Hämagglutinin

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

Der Impfstoff enthält 5 Mikrogramm Thiomersal

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion.

Die Suspension ist eine farblose, leicht opaleszente Flüssigkeit.

Die Emulsion ist eine weißliche, homogene Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen berücksichtigen verfügbare Daten aus laufenden klinischen Studien bei gesunden Personen, die eine Einzeldosis Pandemrix (H1N1) erhalten haben, und aus klinischen Studien bei gesunden Personen, die zwei Dosen einer Variante von Pandemrix mit Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten haben.

In einigen Altersgruppen liegen begrenzte Daten (Erwachsene im Alter von 60 bis 79 Jahren), sehr begrenzte Daten (Erwachsene im Alter von über 80 Jahren, Kinder im

Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren) oder keine Daten (Kinder im Alter von unter 6 Monaten oder im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit einer oder beiden Varianten von Pandemrix vor. Einzelheiten siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

Erwachsene im Alter von über 18 Jahren

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

Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von Pandemrix (H1N1) in klinischen Studien erhoben wurden, weisen darauf hin, dass eine Einzeldosis ausreichend sein kann.

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren

Die Dosierung kann entsprechend der Dosierungsempfehlung für Erwachsene erfolgen. Bei der Wahl der Dosierung für diese Altersgruppe sollten jedoch die verfügbaren Sicherheits- und Immunogenitätsdaten von Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren berücksichtigt werden.

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass eine Verabreichung von 0,25 ml des Impfstoffes (d. h. der Hälfte der Dosis für Erwachsene) an einem vereinbarten Termin und eine zweite Impfstoffdosis von 0,25 ml im Abstand von mindestens drei Wochen ausreichend sein können.

Kinder im Alter von unter 6 Monaten

Zurzeit wird eine Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Frühere anaphylaktische (lebensbedrohliche) Reaktion auf einen der Bestandteile des Impfstoffes oder auf in Spuren enthaltene Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdeoxycholat). Wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, sollten die Voraussetzungen für unverzügliche lebensrettende Notfallmaßnahmen gegeben sein.

Siehe Abschnitt 4.4 zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit (andere als anaphylaktische Reaktionen) gegen den Wirkstoff, gegen einen der sonstigen Bestandteile, gegen Thiomersal oder Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdeoxy-

cholat) sollte dieser Impfstoff nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Pandemrix darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

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

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

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

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

Es sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität aus klinischen Studien mit Pandemrix (H1N1) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren oder bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten verfügbar. Es liegen sehr begrenzte Daten aus einer klinischen Studie mit Pandemrix (H1N1) bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten und begrenzte Daten aus einer Studie mit einer H5N1-Antigen enthaltenden Variante von Pandemrix bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren vor.

Es sind begrenzte Daten aus klinischen Studien mit Pandemrix (H1N1) bei Erwachsenen im Alter von über 60 Jahren und sehr begrenzte Daten mit Pandemrix (H1N1) oder einer H5N1-Antigen enthaltenden Impfstoffvariante bei Erwachsenen im Alter von über 80 Jahren verfügbar.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Gabe war nicht mit höheren Häufigkeiten von lokalen oder systemischen Reaktionen im Vergleich zur Verabreichung von Pandemrix allein assoziiert. Die Daten zeigen daher, dass Pandemrix gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoffen (in gegenüberliegende Gliedmaßen) verabreicht werden kann.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Pandemrix mit anderen Impfstoffen vor.

Falls die gleichzeitige Gabe eines anderen Impfstoffes in Erwägung gezogen wird, sollten die Impfstoffe an verschiedenen Gliedmaßen injiziert werden. Es ist zu beachten, dass Nebenwirkungen hierdurch verstärkt werden können.

Bei Personen unter immunsuppressiver Therapie ist die Immunantwort möglicherweise reduziert.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es sind zurzeit keine Daten zur Anwendung von Pandemrix in der Schwangerschaft verfügbar. Daten von schwangeren Frauen, die mit verschiedenen inaktivierten, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, weisen nicht auf Missbildungen oder fötale oder neonatale Toxizität hin.

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

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

Pandemrix kann stillenden Frauen verabreicht werden.

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

Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

● Klinische Studien

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

Erwachsene

In klinischen Studien wurden die unten aufgeführten Nebenwirkungshäufigkeiten bei ungefähr 5.000 Probanden im Alter von

18 Jahren und älter untersucht, die Impfstoffformulierungen mit mindestens 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) mit AS03 erhalten hatten.

In einer klinischen Studie wurde die Reaktogenität der ersten Dosis Pandemrix (H1N1) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren (N=120) und im Alter von über 60 Jahren (N=120) untersucht. Die Nebenwirkungshäufigkeiten waren ähnlich zwischen den beiden Altersgruppen, mit Ausnahme von Rötung (häufiger bei Personen im Alter von über 60 Jahren) sowie Schüttelfrost und Schwitzen (häufiger bei Personen im Alter von 18 bis 60 Jahren).

Die Nebenwirkungshäufigkeiten, die mit Pandemrix (H1N1) beobachtet wurden, waren ähnlich den unten aufgeführten Häufigkeiten, außer dass mit Pandemrix (H1N1) bei Personen im Alter von 18 bis 60 Jahren Rötung und Fieber mit niedrigeren Häufigkeiten berichtet wurden und Schüttelfrost und Schwitzen mit höheren Häufigkeiten.

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Lymphadenopathie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Parästhesie, Benommenheit, Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Gastrointestinale Symptome (wie Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautblutungen an der Injektionsstelle, verstärktes Schwitzen
Gelegentlich: Juckreiz, Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Verhärtung, Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Fieber, Mattigkeit
Häufig: Schüttelfrost, grippeähnliche Erkrankung, Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Wärme und Juckreiz)
Gelegentlich: Unwohlsein

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer klinischen Studie wurde die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren untersucht, die entweder eine ganze oder eine halbe Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten.

Die beobachtete Nebenwirkungshäufigkeit pro Dosis war in der Gruppe der Kinder, die die ganze Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten, höher als die in der Gruppe der Kinder, die die halbe Dosis erhalten hatten, mit Ausnahme von Rötung in der Altersgruppe der 6- bis 9-Jährigen. Die Häufigkeit pro Dosis der folgenden Nebenwirkungen war wie folgt:

Siehe Tabelle 1

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

In einer klinischen Studie wurde die Reaktogenität einer Einzeldosis von 0,25 ml (d. h. der Hälfte der Dosis für Erwachsene) Pandemrix (H1N1) bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten untersucht (N=51). Die Nebenwirkungshäufigkeiten, die in dieser Altersgruppe beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen, die bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren beobachtet wurden, die eine halbe Dosis für Erwachsene eines

Tabelle 1

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

NA = nicht verfügbar

AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten, außer dass Fieber und Reizbarkeit bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten mit höheren Häufigkeiten berichtet wurden.

● Anwendungserfahrung nach der Markteinführung

Pandemrix (H1N1)

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung nach der Markteinführung von Pandemrix (H1N1) berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaxie, allergische Reaktionen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Angioödem, allgemeine Hautreaktionen, Urtikaria

Interpandemische (saisonale), trivalente Impfstoffe

Während der Anwendung nach der Markteinführung von interpandemischen (saisonalen), trivalenten Impfstoffen wurden weitere folgende Nebenwirkungen berichtet:

Selten:
Neuralgie, Krampfanfälle, vorübergehende Thrombozytopenie.

Sehr selten:
Vaskulitis mit vorübergehend renaler Beteiligung.
Neurologische Erkrankungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, regelmäßig bewerten und falls erforderlich wird diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

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

ten wurden, sind für Pandemie-Impfstoffe relevant.

Klinische Studien mit Pandemrix (H1N1) liefern derzeit:

- Begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren erhoben wurden.
- Sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Erwachsenen im Alter von über 80 Jahren erhoben wurden.

- Sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer halben Einzeldosis für Erwachsene (d. h. 0,25 ml) von Pandemrix (H1N1) bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten erhoben wurden.

Klinische Studien, in denen eine Variante von Pandemrix mit Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und an Tag 21 verabreicht wurde, liefern:

- Sicherheits- und Immunogenitätsdaten bei gesunden Erwachsenen, einschließlich Älteren
- Begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten bei gesunden Kindern im

Tabelle 2

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like			
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N = 61 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N = 40 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N = 120 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N = 76 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	100% [94,1; 100]	100% [91,2; 100]	97,5% [92,9; 99,5]	96,1% [88,9; 99,2]
Serokonversionsrate ²	96,7% [88,7; 99,6]	100% [91,2; 100]	95,0% [89,4; 98,1]	96,1% [88,9; 99,2]
Serokonversionsfaktor ³	43,3 [31,8; 59,0]	56,7 [39,9; 80,5]	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]

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

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

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

Tabelle 3

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like					
	61 bis 70 Jahre		71 bis 80 Jahre		> 80 Jahre	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N = 75 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N = 43 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N = 40 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N = 23 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N = 5 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N = 3 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	88,0% [78,4; 94,4]	81,4% [66,6; 91,6]	87,5% [73,2; 95,8]	82,6% [61,2; 95,0]	80,0% [28,4; 99,5]	66,7% [9,4; 99,2]
Serokonversionsrate ²	80,0% [69,2; 88,4]	81,4% [66,6; 91,6]	77,5% [61,5; 89,2]	82,6% [61,2; 95,0]	80,0% [28,4; 99,5]	66,7% [9,4; 99,2]
Serokonversionsfaktor ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94; 28,78]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58; 36,88]	18,4 [4,3; 78,1]	17,95 [0,55; 582,25]

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

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

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

Alter von 3 bis 9 Jahren, die 0,5 ml oder 0,25 ml (d. h. die Hälfte der Dosis für Erwachsene) erhalten haben.

Immunantwort auf Pandemrix (H1N1)

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

In zwei klinischen Studien (D-Pan H1N1-007 und D-Pan H1N1-008), in denen die Immunogenität eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like bei gesunden Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht wurde, waren die Anti-HA-Antikörperantworten 21 Tage nach der ersten Dosis wie folgt:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Ältere (über 60 Jahre)

In der klinischen Studie D-Pan H1N1-008 wurde außerdem die Immunogenität des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like bei gesunden Probanden (N = 120) im Alter von über 60 Jahren (eingeteilt in Altersbereiche von 61–70 Jahre, 71–80 Jahre und über 80 Jahre) untersucht. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren 21 Tage nach der ersten Dosis wie folgt:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 3

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

In einer weiteren klinischen Studie wurde die Immunogenität einer halben Dosis für Erwachsene (d. h. 0,25 ml) vom AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten (eingeteilt in Altersbereiche von 6–11 Monate, 12–23 Monate und 24–35 Monate) untersucht. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren 21 Tage nach der ersten halben Dosis wie folgt:

Siehe Tabelle 4

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

Derzeit liegen keine Daten zu den neutralisierende-Antikörperantworten vor.

Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

In klinischen Studien, in denen die Immunogenität des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 untersucht wurde, waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Siehe Tabelle 5

Nach zwei Dosen, die im Abstand von 21 Tagen oder 6 Monaten verabreicht wurden, hatten 96,0% der Probanden einen 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum. 98–100% der Geimpften hatten einen Titer von mindestens 1 : 80.

Bei einer Nachbeobachtung von 50 Probanden, die zwei Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21 erhalten hatten, zeigte

Tabelle 4

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like			
	6 bis 11 Monate		12 bis 23 Monate ¹	24 bis 35 Monate ¹
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N = 17 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N = 14 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N = 17 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N = 16 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]
Serokonversionsrate ²	94,1% [71,3; 99,9]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]
Serokonversionsfaktor ³	44,4 [24,1; 81,5]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	53,8 [40,7; 71,1]

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

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

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

⁴ Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ

Tabelle 5

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004					
	Impfschema: 0, 21 Tage		Impfschema: 0, 6 Monate			
	21 Tage nach der 1. Dosis N = 925	21 Tage nach der 2. Dosis N = 924	21 Tage nach der 1. Dosis N = 55	7 Tage nach der 2. Dosis N = 47	21 Tage nach der 2. Dosis N = 48	
Seroprotektionsrate ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%	
Serokonversionsrate ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%	
Serokonversionsfaktor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2	

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

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

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

sich, dass an Tag 42 die Seroprotektionsrate 84% und an Tag 180 54% betrug. Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von Tag 0 wurde bei 85,7% der Geimpften an Tag 42 und bei 72% der Geimpften an Tag 180 beobachtet.

Ältere (über 60 Jahre)

In einer anderen klinischen Studie erhielten 152 Probanden im Alter von über 60 Jahren (eingeteilt in Altersbereiche von 61–70 Jahre, 71–80 Jahre und über 80 Jahre) entweder eine einzelne oder die doppelte Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21. An Tag 42 waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Obwohl nach der Verabreichung von zwei einzelnen Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) eine ausreichende Immunantwort an Tag 42 er-

reicht wurde, wurde nach der Verabreichung von zwei doppelten Dosen des Impfstoffes eine höhere Immunantwort beobachtet.

Sehr wenige Daten von seronegativen Probanden im Alter von über 80 Jahren (N = 5) zeigten, dass nach der Verabreichung von zwei einzelnen Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) keine Seroprotektion erreicht wurde. Nach der Verabreichung von zwei doppelten Dosen des Impfstoffes betrug die Seroprotektionsrate an Tag 42 jedoch 75%.

An Tag 180 betrug die Seroprotektionsrate 52,9% bei den Probanden über 60 Jahre, die zwei einzelne Dosen erhalten hatten, und 69,5% bei denen, die zwei doppelte Dosen an Tag 0 und 21 erhalten hatten.

Außerdem hatten 44,8% bzw. 56,1% der Probanden in den jeweiligen Dosierungsgruppen einen 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von Tag 0 bis Tag 42. 96,6% bzw. 100% der Proban-

Tabelle 6

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004 (Tag 42)					
	61 bis 70 Jahre		71 bis 80 Jahre		> 80 Jahre	
	Einzel-dosis N = 91	Doppelte Dosis N = 92	Einzel-dosis N = 48	Doppelte Dosis N = 43	Einzel-dosis N = 13	Doppelte Dosis N = 10
Seroprotektionsrate ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Serokonversionsrate ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Serokonversionsfaktor ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

- ¹ Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1 : 40$;
- ² Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1 : 40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;
- ³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) nach und vor der Impfung.

Tabelle 7

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

- ¹ Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1 : 40$;
- ² Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1 : 40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;
- ³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) nach und vor der Impfung.

Tabelle 8

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

- ¹ geometrischer Mitteliter;
- ² 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum;
- ³ % an Probanden, die einen neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von mindestens $1 : 80$ erreicht hatten.

den hatten einen Titer von mindestens $1 : 80$ an Tag 42.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer weiteren klinischen Studie erhielten Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren zwei Dosen von entweder einer ganzen (0,5 ml) oder einer halben Dosierung (0,25 ml) des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21. An Tag 42 und 6 Monate nach der zweiten Dosis waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:
Siehe Tabelle 7

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

An Tag 42 waren die neutralisierende-Antikörperantworten wie folgt:

Siehe Tabelle 8

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

In einer klinischen Studie mit 140 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren, in der zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 an Tag 0 und 21 ver-

abreicht wurden, waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Siehe Tabelle 9 auf Seite 8

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum wurde bei 79,2% der Geimpften 21 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis, bei 95,8% der Geimpften 21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis und bei 87,5% der Geimpften 6 Monate nach Verabreichung der zweiten Dosis beobachtet.

In einer zweiten Studie erhielten 49 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 an Tag 0 und 21. An Tag 42 betrug die Serokonversionsrate für Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörper 98%. Die Seroprotektionsrate war 100% und der Serokonversionsfaktor betrug 88,6. Außerdem hatten alle Probanden neutralisierende Antikörpertiter von mindestens $1 : 80$.

Kreuzreaktive Immunantwort, die durch einen AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) hervorgerufen wird

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

Nach der Verabreichung des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 waren die Anti-HA-Antikörperantworten gegen A/Indonesia/05/2005 wie folgt:

Siehe Tabelle 10 auf Seite 6

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Indonesia/05/2005 wurde bei mehr als 90% der Geimpften nach zwei Dosen unabhängig vom Impfschema erreicht. Nach zwei Dosen, die im Abstand von 6 Monaten verabreicht wurden, hatten alle Probanden einen Antikörpertiter von mindestens $1 : 80$.

In einer anderen Studie mit 50 Probanden betrug die Seroprotektionsraten (Anti-HA-Antikörper) 21 Tage nach der zweiten Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 20% gegen A/Indonesia/05/2005, 35% gegen A/Anhui/01/2005 und 60% gegen A/Turkey/Turkey/1/2005.

Ältere (über 60 Jahre)

Bei 152 Probanden im Alter von über 60 Jahren betrug die Seroprotektions- und Serokonversionsraten (Anti-HA-Antikörper) gegen A/Indonesia/5/2005 nach zwei Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 23% an Tag 42; der Serokonversionsfaktor war 2,7. Von den getesteten 87 Probanden erreichten 87% bzw. 67% einen neutralisierenden Antikörpertiter von mindestens $1 : 40$ bzw. mindestens $1 : 80$.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

Bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren bzw. 6 bis 9 Jahren, die zwei Dosen von entweder einer ganzen oder einer halben Dosierung des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten, war die Anti-HA-Antikörperantwort 42 Tage

Tabelle 9

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005		
	Tag 21 N = 140	Tag 42 N = 140	Tag 180 N = 138
Seroprotektionsrate ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Serokonversionsrate ²	45,7%	96,4%	48,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,7	95,3	5,2

- ¹ Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1 : 40$;
- ² Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1 : 40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;
- ³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) nach und vor der Impfung.

Tabelle 10

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005		
	Impfschema: 0, 21 Tage	Impfschema: 0, 6 Monate	
	21 Tage nach der 2. Dosis N = 924	7 Tage nach der 2. Dosis N = 47	21 Tage nach der 2. Dosis N = 48
Seroprotektionsrate ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversionsrate ²	50,2%	74,5%	83,3%
Serokonversionsfaktor ³	4,9	12,9	18,5

- ¹ Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1 : 40$;
- ² Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1 : 40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;
- ³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) nach und vor der Impfung.

Tabelle 11

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005							
	3 bis 5 Jahre				6 bis 9 Jahre			
	Tag 42		Tag 180		Tag 42		Tag 180	
	Halbe Dosis N = 49	Ganze Dosis N = 44	Halbe Dosis N = 50	Ganze Dosis N = 29	Halbe Dosis N = 43	Ganze Dosis N = 43	Halbe Dosis N = 44	Ganze Dosis N = 41
Seroprotektionsrate ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Serokonversionsrate ²	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Serokonversionsfaktor ³	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

- ¹ Seroprotektionsrate: Anteil an Probanden mit einem Hämagglutinationsinhibitions(HI)-Titer $\geq 1 : 40$;
- ² Serokonversionsrate: Anteil an Probanden, die entweder vor der Impfung seronegativ waren und nach der Impfung einen schützenden Titer von $\geq 1 : 40$ hatten, oder vor der Impfung seropositiv waren und nach der Impfung einen 4-fachen Anstieg des Titers hatten;
- ³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) nach und vor der Impfung.

(N = 179) sowie 6 Monate (N = 164) nach der zweiten Impfung wie folgt:

Siehe Tabelle 11

Außerdem blieb in der Gruppe der Kinder, die die halbe Dosis des Impfstoffes erhalten hatten, der Anteil an Personen mit neutralisierendem Antikörpertiter über $1 : 80$ bis zu 12 Monate nach der ersten Dosis hoch: in der Gruppe der 3- bis 5-Jährigen 97,8% an Tag 42, 89,6% nach 6 Monaten und 87,2% nach 12 Monaten und in der Gruppe der 6- bis 9-Jährigen 97,6% an Tag 42, 90,0% nach 6 Monaten und 82,9% nach 12 Monaten.

Immunantwort, wenn eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 nach einer oder zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 verabreicht wird

In einer klinischen Studie erhielten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin entweder vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 oder vom Stamm A/Indonesia/05/2005, nachdem sie 6 Monate zuvor eine oder zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg

Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 oder an Tag 0 und 21 zur Grundimmunisierung erhalten hatten. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren wie folgt:

Siehe Tabelle 12 auf Seite 7

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

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

Informationen aus nicht-klinischen Studien

Die Fähigkeit, Schutz gegen homologe und heterologe Impfstämme hervorzurufen, wurde in tierexperimentellen Studien im Frettchen-Modell untersucht.

In jedem der Versuche wurden 4 Gruppen mit je 6 Frettchen intramuskulär mit einem AS03-adjuvantierten Impfstoff, der Hämagglutinin (HA) von H5N1/A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) enthielt, immunisiert. Im Versuch zur homologen Virenbelastung wurden Dosen von 15; 5; 1,7 oder 0,6 Mikrogramm HA getestet, im Versuch zur heterologen Virenbelastung wurden Dosen von 15; 7,5; 3,8 oder 1,75 Mikrogramm HA getestet. Die Kontrollgruppen bestanden aus Frettchen, die entweder mit dem Adjuvans allein, einem nicht-adjuvantierten Impfstoff (mit 15 Mikrogramm Hämagglutinin) oder Phosphat-gepufferter Salzlösung immunisiert wurden. Die Frettchen wurden an Tag 0 und Tag 21 geimpft und an Tag 49 intratracheal einer letalen Dosis von H5N1/A/Vietnam/1194/2004 oder dem heterologen Stamm A/Indonesia/5/2005 ausgesetzt. Von den Tieren, die adjuvantierten Impfstoff erhalten hatten, waren 87% gegenüber der letalen homologen und 96% gegenüber der letalen heterologen Virenbelastung geschützt. Im Vergleich zu den Kontrolltieren war die Ausscheidung von Viren in die oberen Atemwege bei den geimpften Tieren ebenfalls vermindert, wodurch das Risiko einer Virenübertragung als verringert angenommen werden kann. Sowohl in der Kontrollgruppe, in der nicht-adjuvantierte Impfstoff verabreicht wurde, als auch in der Kontrollgruppe, die das Adjuvans allein erhalten hatte, starben 3 bis 4 Tage nach der

Tabelle 12

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen A/Vietnam 21 Tage nach Boosterung/Auffrischung mit A/Vietnam N = 46		Immunantwort gegen A/Indonesia 21 Tage nach Boosterung/Auffrischung mit A/Indonesia N = 49	
	Nach einer Dosis zur Grundimmunisierung	Nach zwei Dosen zur Grundimmunisierung	Nach einer Dosis zur Grundimmunisierung	Nach zwei Dosen zur Grundimmunisierung
Seroprotektionsrate ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Booster-Serokonversionsrate ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Boosterfaktor ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

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

³ Boosterfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) nach und vor der Booster-Impfung.

Virenbelastung alle Tiere oder mussten sich im Sterben befindend getötet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Einzel- und wiederholter Dosierung, lokaler Verträglichkeit, weiblicher Fertilität, embryofötaler und postnataler Toxizität (bis zum Ende der Stillzeit) mit dem Muster-Impfstoff unter Verwendung eines H5N1-Impfstammes deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Suspension:

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

Durchstechflasche mit Emulsion:

- Natriumchlorid (NaCl)
- Natriummonohydrogenphosphat (Na_2HPO_4)
- Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4)
- Kaliumchlorid (KCl)
- Wasser für Injektionszwecke

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach dem Mischen ist der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden zu verwenden. Die chemische und physikalische Stabilität wurde für den gemischten Impfstoff für 24 Stunden bei 25 °C gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält:

- Eine Packung mit 50 Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit 2,5 ml Suspension mit Stopfen (Butylgummi).
- Zwei Packungen mit 25 Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit 2,5 ml Emulsion mit Stopfen (Butylgummi).

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Pandemrix besteht aus zwei Behältnissen: Suspension: Mehrdosen-Durchstechflasche, die das Antigen enthält.
Emulsion: Mehrdosen-Durchstechflasche, die das Adjuvans enthält.

Vor der Anwendung müssen die beiden Komponenten vermischt werden.

Anweisungen für das Vermischen und die Anwendung des Impfstoffes:

1. Vor dem Vermischen der beiden Komponenten sollten die Suspension (Antigen) und die Emulsion (Adjuvans) Raumtemperatur erreicht haben. Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen untersucht werden. Falls solche Veränderungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
2. Der Impfstoff wird vermischt indem der gesamte Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem Adjuvans mittels einer Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit dem Antigen gegeben wird.

3. Nach dem Hinzufügen des Adjuvans zum Antigen sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche Emulsion. Falls Veränderungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
4. Das Volumen in der Durchstechflasche mit Pandemrix nach dem Vermischen ist mindestens 5 ml. Der Impfstoff ist entsprechend der Dosierungsempfehlungen zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).
5. Vor jeder Anwendung ist die Durchstechflasche zu schütteln und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml (ganze Dosis) oder 0,25 ml (halbe Dosis) wird mit einer Spritze zur Injektion entnommen und intramuskulär verabreicht.
7. Nach dem Vermischen muss der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Der vermischte Impfstoff kann entweder im Kühlschrank (2 °C–8 °C) oder bei Raumtemperatur nicht über 25 °C gelagert werden. Falls der vermischte Impfstoff im Kühlschrank gelagert wird, sollte er vor der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/452/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.05.2008

10. STAND DER INFORMATION

November 2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>