

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pandemrix, suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie
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/07/2009 (H1N1)v-afgeleide stam met gebruik van NYMC X-179A 3,75 microgram**

* gekweekt in eieren

** hemagglutinine

AS03-adjuvans bestaat uit squalen (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.

Hulpstof met bekend effect:

Het vaccin bevat 5 microgram thiomersal.

Voor de 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 wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van influenza veroorzaakt door een (H1N1)v 2009 virus (zie rubriek 4.4). Pandemrix dient alleen te worden gebruikt als de aanbevolen jaarlijkse trivalente/quadrivalente seizoensinfluenzavaccins niet beschikbaar zijn en wanneer immunisatie tegen (H1N1)v noodzakelijk geacht wordt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pandemrix dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

In de doseringsadviezen wordt rekening gehouden met de veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens van lopende klinische studies bij gezonde proefpersonen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1 voor meer informatie).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 6 maanden.

Volwassenen van 18 jaar en ouder

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

Immunogeniciteitsgegevens verkregen 3 weken na één dosering van Pandemrix (H1N1)v suggereren dat een eenmalige dosis voldoende zou kunnen zijn.

Wanneer een tweede dosis wordt gegeven, moet een tussenperiode in acht worden genomen van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis.

Zie rubriek 5.1 met betrekking tot de immuunrespons op een of twee doses Pandemrix (H1N1)v waaronder antilichaamspiegels na 6 en 12 maanden.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 10-17 jaar

De dosering kan in overeenstemming zijn met de doseringsadviezen voor volwassenen.

Kinderen vanaf 6 maanden tot en met 9 jaar

Eén dosis van 0,25 ml van het vaccin op een gekozen datum.

Er is een hogere immuunrespons na een tweede dosis van 0,25 ml toegediend na een tussenperiode van 3 weken.

Bij toediening van een tweede dosis dient de beschikbare informatie in rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1 in overweging te worden genomen.

Kinderen jonger dan 6 maanden oud

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Het wordt aanbevolen dat iedereen, die de eerste dosis 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).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

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.

Bij personen die ernstig ziek zijn en hoge koorts of acute infectie hebben, moet immunisatie uitgesteld worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Van het vaccin kan alleen verwacht worden dat het bescherming biedt tegen influenza veroorzaakt door A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stammen.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit vaccin aan personen met een bekende overgevoeligheid (andere dan anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel, één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1, 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.

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.

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 zijn geen gegevens beschikbaar over veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid, die de uitwisselbaarheid van Pandemrix met andere (H1N1)v-vaccins ondersteunen.

Epidemiologische studies met Pandemrix in verschillende Europese landen duiden op een verhoogd risico op narcolepsie met of zonder kataplexie bij gevaccineerde ten opzichte van niet-gevaccineerde personen. Bij kinderen/jongeren (leeftijd tot 20 jaar) gaven deze studies een extra 1,4 tot 8 gevallen op de 100.000 gevaccineerden. Beschikbare epidemiologische gegevens bij volwassenen ouder dan 20 jaar gaven ongeveer 1 extra geval op de 100.000 gevaccineerden. Deze data suggereren dat het excessieve risico lijkt af te nemen met het toenemen van de leeftijd bij vaccinatie.

De relatie tussen Pandemrix en narcolepsie wordt nog verder onderzocht.

Pandemrix dient alleen te worden gebruikt als de aanbevolen jaarlijkse trivalente/quadrivalente seizoensinfluenzavaccins niet beschikbaar zijn en wanneer immunisatie tegen (H1N1)v noodzakelijk geacht wordt (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische studies met Pandemrix (H1N1)v over veiligheid en immunogeniteit bij kinderen jonger dan 6 maanden. Vaccinatie in deze leeftijdsgroep wordt niet aanbevolen.

Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden (n=51), die twee doses van 0,25 ml (halve volwassenendosis) kregen toegediend met een tussenperiode van 3 weken, werd een toename van het aantal injectieplaatsreacties en algemene symptomen na de tweede dosis waargenomen (zie rubriek 4.8). In het bijzonder nam het aantal gevallen van koorts (okselttemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) behoorlijk toe na de tweede dosis. Daarom wordt aangeraden bij jonge kinderen (tot circa 6 jaar oud) na iedere vaccinatie met Pandemrix de lichaamstemperatuur te controleren en maatregelen te nemen om de koorts te verlagen (bijvoorbeeld door koortsverlagende medicatie wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht).

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen,

paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegevens verkregen over gelijktijdige toediening van Pandemrix (H1N1)v met een seizoensinflenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix gesplitst virion, geïnactiveerd vaccin) bij gezonde volwassenen ouder dan 60 jaar wezen niet op enige significante interferentie met de immuunrespons van Pandemrix (H1N1)v. De immuunrespons van Fluarix was bevredigend.

Gelijktijdige toediening werd niet in verband gebracht met hogere aantallen lokale of systemische bijwerkingen vergeleken met toediening van alleen Pandemrix.

Daarom wijzen de gegevens erop dat Pandemrix gelijktijdig kan worden toegediend met seizoensinflenzavaccins zonder adjuvans (met toediening in tegenovergestelde ledematen).

Gegevens verkregen na toediening van een seizoensinflenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix, zoals hierboven omschreven) drie weken voor toediening van een dosis Pandemrix (H1N1)v bij gezonde volwassenen ouder dan 60 jaar wijzen niet op enige significante interferentie met de immuunrespons op Pandemrix (H1N1)v. Daarom tonen de gegevens aan dat Pandemrix drie weken na de toediening van seizoensinflenzavaccins zonder adjuvans mag worden toegediend.

In een klinisch onderzoek waarin een seizoensinflenzavaccin zonder adjuvans (Fluarix, zoals hierboven omschreven) 3 weken na de tweede dosis Pandemrix werd toegediend (de twee doseringen werden 21 dagen na elkaar toegediend) werd een lagere immuunrespons voor Fluarix waargenomen vergeleken met die bij personen die niet eerder Pandemrix toegediend hadden gekregen. Het is niet bekend of de waargenomen effecten zouden gelden voor toediening van een seizoensinflenzavaccin zonder adjuvans na een enkele dosering Pandemrix óf als de dosisintervallen na de toediening van Pandemrix langer zijn. Het verdient de voorkeur om seizoensinflenzavaccins zonder adjuvans toe te dienen voor of tegelijk met de eerste dosis Pandemrix.

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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Pandemrix is toegediend aan vrouwen in elk trimester van de zwangerschap. De informatie over de resultaten van naar schatting ruim 200.000 vrouwen die zijn gevaccineerd gedurende de zwangerschap is momenteel beperkt. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op nadelige resultaten van meer dan 100 zwangerschappen die in een prospectieve klinische studie zijn vervolgd.

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

Gegevens van zwangere vrouwen die werden gevaccineerd met andere geïnactiveerde seizoensvaccins zonder adjuvans wijzen niet op misvormingen of op foetale of neonatale toxiciteit.

Borstvoeding

Pandemrix kan worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar.

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken werd de incidentie van bijwerkingen geëvalueerd bij meer dan 1000 proefpersonen van 18 jaar en ouder die Pandemrix (H1N1) kregen toegediend.

Bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 60 jaar waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen na vaccinatie injectieplaatspijn (87,8%), vermoeidheid (32,9%), hoofdpijn (28,1%), artralgie (17,9%), myalgie (30,0%), rillingen (19,4%), zwelling van injectieplaats (11,5%) en zweten (11,3%).

Bij personen ouder dan 60 jaar waren de meest gerapporteerde bijwerkingen na vaccinatie injectieplaatspijn (59,0%), myalgie (20,6%), vermoeidheid (17,9%), hoofdpijn (17,6%) en artralgie (14,3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen zijn per dosis gerangschikt naar frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische onderzoeken		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Lymfadenopathie
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Paresthesie, duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-intestinale symptomen (zoals diarree, braken, abdominale pijn, nausea)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Toegenomen zweten
	Soms	Pruritus, rash
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en	Zeer vaak	Artralgie, myalgie
Algemene aandoeningen en	Zeer vaak	Zwelling en pijn op de injectieplaats,

toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid, rillingen
	Vaak	Roodheid en pruritus op de injectieplaats, koorts
	Soms	Induratie en warmte op de injectieplaats, influenza-achtige ziekte, malaise
Postmarketing ervaring met Pandemrix (H1N1)v		
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylaxie, allergische reacties
Zenuwstelselaandoeningen		Koortsstuipen
	Zeer zelden ¹	Narcolepsie met of zonder kataplexie (zie rubriek 4.4)
		Somnolentie ²
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angio-oedeem, gegeneraliseerde huidreacties, urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reacties op de injectieplaats (ontsteking, massa, ecchymose)
Postmarketing ervaring met trivalente seizoensinfluenzavaccins		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Voorbijgaande trombocytopenie
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Neuralgie
	Zeer zelden	Neurologische aandoeningen, encefalomyelitis, neuritis en het Guillain-Barré syndroom
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Vasculitis met voorbijgaande betrokkenheid van de nieren

¹frequentie gebaseerd op de geschatte bijdrage aan het risico, afkomstig uit epidemiologische studies in verschillende Europese landen (zie rubriek 4.4)

²Gerapporteerd bij patiënten met narcolepsie en als een tijdelijke gebeurtenis volgend op vaccinatie

In klinische onderzoeken waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij volwassenen van 18 jaar en ouder die twee 0,5 ml doses Pandemrix (H1N1)v kregen, werden er hogere aantallen van algemene begeleidende symptomen waargenomen (zoals vermoeidheid, hoofdpijn, artralgie, myalgie, rillingen, zweten en koorts) na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 10-17 jaar oud

In klinische studies waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij kinderen van 10 tot 17 jaar oud die of twee 0,5 ml doses (volwassenendosis) of twee 0,25 ml doses (halve volwassenendosis) (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix (H1N1)v kregen, was de frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerkingen	10-17 jaar			
	Halve volwassenendosis		Volwassenendosis	
	na 1 ^e dosis n=118	na 2 ^e dosis n=117	na 1 ^e dosis n=98	na 2 ^e dosis n=93
pijn	73,7%	68,4%	92,9%	96,8%
roodheid	22,9%	31,6%	21,4%	28,0%
zwellen	30,5%	25,6%	41,8%	53,8%
rillen	20,3%	16,2%	14,3%	26,9%
zweten	7,6%	6,8%	5,1%	7,5%
koorts >38 °C	1,7%	5,1%	3,1%	9,7%

koorts >39 °C	1,7%	1,7%	0,0%	1,1%
artralgie	9,3%	15,4%	26,5%	34,4%
myalgie	22,0%	23,1%	34,7%	47,3%
vermoeidheid	28,0%	27,4%	40,8%	51,6%
maagdarmsstelsel	11,0%	12,0%	6,1%	6,5%
hoofdpijn	35,6%	35,0%	41,8%	53,8%

Kinderen van 3-9 jaar oud

In klinische studies waarin de reactogeniciteit werd onderzocht bij kinderen van 3 tot 5 en van 6 tot 9 jaar oud die of twee 0,25 ml doses (halve volwassenendosis) of twee 0,5 ml doses (volwassenendosis) (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix (H1N1)v kregen, was de frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerkingen	3-5 jaar				6-9 jaar			
	Halve volwassenendosis		Volwassenendosis		Halve volwassenendosis		Volwassenendosis	
	na 1 ^e dosis n=60	na 2 ^e dosis n=56	na 1 ^e dosis n=53	na 2 ^e dosis n=52	na 1 ^e dosis n=65	na 2 ^e dosis n=63	na 1 ^e dosis n=57	na 2 ^e dosis n=57
pijn	60,0%	55,4%	75,5%	84,6%	63,1%	65,1%	94,7%	96,5%
roodheid	26,7%	41,1%	28,3%	34,6%	23,1%	33,3%	24,6%	33,3%
zwellings	21,7%	28,6%	34,0%	30,8%	23,1%	25,4%	28,1%	45,6%
rillerigheid	13,3%	7,1%	3,8%	9,6%	10,8%	6,3%	7,0%	22,8%
zweeten	10,0%	5,4%	1,9%	7,7%	6,2%	7,9%	1,8%	7,0%
koorts >38 °C	10,0%	14,3%	5,7%	32,6%	4,6%	6,4%	1,8%	12,3%
koorts >39 °C	1,7%	5,4%	0,0%	3,8%	0,0%	3,2%	0,0%	1,8%
diarree	5,0%	5,4%	1,9%	5,8%	NA	NA	NA	NA
suf voelen	23,3%	17,9%	15,1%	28,8%	NA	NA	NA	NA
prikkelbaarheid	20,0%	26,8%	18,9%	26,9%	NA	NA	NA	NA
verlies van eetlust	20,0%	17,9%	15,1%	32,7%	NA	NA	NA	NA
artralgie	NA	NA	NA	NA	15,4%	14,3%	14,0%	22,8%
myalgie	NA	NA	NA	NA	16,9%	17,5%	22,8%	28,1%
vermoeidheid	NA	NA	NA	NA	27,7%	20,6%	35,1%	49,1%
gastrointestinaal	NA	NA	NA	NA	13,8%	7,9%	15,8%	14,0%
hoofdpijn	NA	NA	NA	NA	21,5%	20,6%	42,1%	45,6%

NA= niet beschikbaar

Kinderen van 6-35 maanden oud

In een klinische studie die de reactogeniciteit bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden onderzocht die of twee 0,25 ml doses (halve volwassenendosis) of twee 0,5 ml doses (volwassenendosis) (met een tussenperiode van 21 dagen) van Pandemrix (H1N1)v kregen, was er een toename van injectieplaatsreacties en algemene symptomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis met name in het aantal gevallen van koorts gemeten onder de oksel (>38 °C). De frequentie per dosis van de volgende bijwerkingen was zoals weergegeven in de tabel:

Bijwerkingen	Halve volwassenendosis		Volwassenendosis	
	na 1 ^e dosis n=104	na 2 ^e dosis n=104	na 1 ^e dosis n=53	na 2 ^e dosis n=52
pijn	35,6%	41,3%	58,5%	51,9%
roodheid	18,3%	32,7%	32,1%	44,2%
zwellings	11,5%	28,8%	20,8%	32,7%
koorts (>38 °C) (okseltemperatuur)	6,8%	41,4%	7,6%	46,1%

koorts (>39 °C) (okseltemperatuur)	1,0%	2,9%	1,9%	17,3%
duizeligheid	16,3%	33,7%	20,8%	42,3%
prikkelbaarheid	26,9%	43,3%	22,6%	51,9%
verlies van eetlust	17,3%	39,4%	20,8%	50,0%

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: influenzavaccins, ATC-code J07BB02.

Farmacodynamische effecten

Immuunrespons op Pandemrix (H1N1)v

Volwassenen van 18-60 jaar oud

Twee klinische studies evalueerden de immunogeniciteit van Pandemrix bij gezonde proefpersonen van 18-60 jaar. Alle proefpersonen kregen twee doses van 0,5 ml met een tussenperiode van 21 dagen, behalve in studie D-Pan H1N1-008 waarin de helft van de personen slechts één dosering van 0,5 ml kreeg. De anti-hemagglutinine (anti-HA) antilichaamrespons was als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008			
	21 dagen na 1 ^e dosis		21 dagen na 2 ^e dosis		21 dagen na 1 ^e dosis		21 dagen na 2 ^e dosis	
	Totaal aantal geïncludeerde personen n=60 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=37 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=59 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=37 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=120 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=76 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=66 [95% BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=42 [95% BI]
Seroprotectie ¹	100% [94,0; 100]	100% [90,5; 100]	100% [93,9; 100]	100% [90,5; 100]	97,5% [92,9; 99,5]	96,1% [88,9;99,2]	100% [94,6; 100]	100% [91,6;100]
Seroconversie ²	98,3% [91,1;	100% [90,5;	98,3% [90,9;	100% [90,5;	95,0% [89,4;	96,1% [88,9;99,2]	98,5% [91,8;	100% [91,6;100]

	100]	100]	100]	100]	98,1]		100]	
Seroconversiefactor ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]	69,7 [53,79; 90,32]	105,9 [81,81;137, 08]

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

² seroconversie: 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 voor vaccinatie.

Zes maanden na de eerste dosis was de seroprotectie als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïncubeerde personen N=59 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=35 [95% BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen N=67 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=43 [95% BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen N=51 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=32 [95% BI]
Seroprotectie ¹	100% [93,9;100]	100% [90,0;100]	97,0% [89,6;99,6]	95,3% [84,2;99,4]	86,3% [73,7;94,3]	78,1% [60,0;90,7]

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

Twaalf maanden na de eerste dosis was de seroprotectie als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	12 maanden na 2 doses van 0,5 ml		12 maanden na 2 doses van 0,5 ml		12 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïncubeerde personen N=59 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=36 [95% BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen N=67 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=43 [95% BI]	Totaal aantal geïncubeerde personen N=52 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=32 [95% BI]
Seroprotectie ¹	78,0% [65,3;87,7]	66,7% [49,8;80,9]	79,1% [67,4;88,1]	69,8% [53,9;82,8]	65,4% [50,9;78,0]	53,1% [34,7;70,9]

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

In onderzoek D-Pan-H1N1-008 was de neutraliserende antilichaamrespons als volgt:

Serum neutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam ¹					
	Na 2 doses van 0,5 ml			Na 1 dosis van 0,5 ml		
	Dag 21 N=22	Dag 42 N=22	Maand 6 N=22	Dag 21 N=17	Dag 42 N=17	Maand 6 N=17
Vaccinrespons-	68,2%	90,9%	81,8%	70,6%	64,7%	35,3%

percentage ²	[45,1;86,1]	[70,8;98,9]	[59,7;94,8]	[44,0;89,7]	[38,3;85,8]	[14,2;61,7]
-------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

¹antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

²percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 32 I/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 4 maal de prevaccinatie antilichaamtiter

Ouderen (> 60 jaar oud)

De anti-HA-antilichaamrespons bij gezonde personen van 61 jaar en ouder die één of twee doseringen van 0,5 ml met een tussenperiode van 21 dagen kregen was als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	61-70 jaar				71-80 jaar			
	21 dagen na 1 ^e dosis		21 dagen na 2 ^e dosis		21 dagen na 1 ^e dosis		21 dagen na 2 ^e dosis	
	Totaal aantal geïncludeerde personen n=75 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=43 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=40 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=23 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=40 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=23 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=24 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=15 [95 % BI]
Seroprotectie ¹	88,0% [78,4; 94,4]	81,4% [66,6;91,6]	97,5% [86,8; 99,9]	95,7% [78,1;99,9]	87,5% [73,2; 95,8]	82,6% [61,2;95,0]	100% [85,8; 100]	100% [78,2;100]
Seroconversie ²	80,0% [69,2; 88,4]	81,4% [66,6;91,6]	95,0% [83,1; 99,4]	95,7% [78,1;99,9]	77,5% [61,5; 89,2]	82,6% [61,2;95,0]	91,7% [73,0; 99,0]	100% [78,2;100]
Seroconversiefactor ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94; 28,78]	37,45 [25,29; 55,46]	62,06 [42,62; 90,37]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58; 36,88]	28,95 [17,02; 49,23]	50,82 [32,97; 78,35]

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

² seroconversie: 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.

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam			
	>80 jaar			
	21 dagen na 1 ^e dosis		21 dagen na 2 ^e dosis	
	Totaal aantal geïncludeerde personen n=5 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=3 [95 % BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen n=3 [95 % BI]	Aantal personen seronegatief voor vaccinatie n=1 [95 % BI]
Seroprotectie ¹	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Seroconversie ²	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Seroconversiefactor ³	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]	25,49 [0,99;654,60]	64,0

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

² seroconversie: 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 voor vaccinatie.

Zes maanden na de eerste dosis was de seroprotectie als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	61-70 jaar				71-80 jaar			
	6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 1 dosis van 0,5 ml		6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïncludeerde personen N=41 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=23 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=33 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=19 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=24 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=15 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=15 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=7 [95% BI]
Seroprotectiepercentage ¹	92,7% [80,1; 98,5]	91,3% [72,0; 98,9]	51,5% [33,5; 69,2]	31,6% [12,6; 56,6]	83,3% [62,6; 95,3]	73,3% [44,9; 92,2]	66,7% [38,4; 88,2]	28,6% [3,7; 71,0]

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

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam		
	>80 jaar		
	6 maanden na 2 doses van 0,5 ml		6 maanden na 1 dosis van 0,5 ml
	Totaal aantal geïncludeerde personen N=3 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=1 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen ² N=2 [95% BI]
Seroprotectiepercentage ¹	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50,0% [1,3;98,7]

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

² alle personen seronegatief vóór vaccinatie

Twaalf maanden na de eerste dosis was de seroprotectie als volgt:

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	61-70 jaar				71-80 jaar			
	12 maanden na 2 doses van 0,5 ml		12 maanden na 1 dosis van 0,5 ml		12 maanden na 2 doses van 0,5 ml		12 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïncludeerde personen N=40 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=23 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=33 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=19 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=25 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=16 [95% BI]	Totaal aantal geïncludeerde personen N=15 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=7 [95% BI]
Seroprotectiepercentage ¹	55,0% [38,5;70,7]	34,8% [16,4;57,3]	39,4% [22,9;57,9]	21,1% [6,1;45,6]	48,0% [27,8;68,7]	25,0% [7,3;52,4]	53,3% [26,6;78,7]	14,3% [0,4;57,9]

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

anti-HA antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam		
	>80 jaar		
	12 maanden na 2 doses van 0,5 ml	12 maanden na 1 dosis van 0,5 ml	
	Totaal aantal geïnccludeerde personen N=3 [95% BI]	Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie N=1 [95% BI]	Totaal aantal geïnccludeerde personen ² N=2 [95% BI]
Seroprotectiepercentage ¹	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50,0% [1,3;98,7]

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

² alle personen seronegatief vóór vaccinatie

De neutraliserende antilichaamrespons bij personen >60 jaar was als volgt:

Serum neutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam ¹					
	Na 2 doses van 0,5 ml			Na 1 dosis van 0,5 ml		
	Dag 21 N=22	Dag 42 N=22	Maand 6 N=22	Dag 21 N=18	Dag 42 N=18	Maand 6 N=18
Vaccin responspercentage ²	68,2% [45,1;86,1]	86,4% [65,1;97,1]	63,6% [40,7;82,8]	33,3% [13,3;59,0]	27,8% [9,7;53,5]	38,9% [17,3;64,3]

¹ antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

² percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken \geq 32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken \geq 4 maal de prevaccinatie antilichaamtiter

Pediatrische patiënten

Kinderen van 10-17 jaar oud

Twee klinische studies onderzochten de toediening van een halve (0,25 ml) en een hele (0,5 ml) volwassenendosis Pandemrix bij gezonde kinderen van 10-17 jaar oud. De anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste dosis en de tweede dosis waren als volgt:

anti- HA- antilich aam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	Halve dosis (D-Pan-H1N1-023)				Hele dosis (D-Pan-H1N1-010)			
	Totaal aantal personen ⁴ [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie [95% BI]		Totaal aantal personen ⁴ [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie	
	na 1 ^e dosis N=54	na 2 ^e dosis N=54	na 1 ^e dosis N=37	na 2 ^e dosis N=37	na 1 ^e dosis N=92	na 2 ^e dosis N=88	na 1 ^e dosis N=59	na 2 ^e dosis N=57
Seropro tectie ¹	98,1% [90,1; 100]	100% [93,4; 100]	97,3% [85,8; 99,9]	100% [90,5; 100]	100% [96,1; 100]	100% [95,9; 100]	100% [93,9;100]	100% [93,7; 100]
Serocon versie ²	96,3% [87,3; 99,5]	98,1% [90,1; 100]	97,3% [85,8; 99,9]	100% [90,5; 100]	96,7% [90,8; 99,3]	96,6% [90,4; 99,3]	100% [93,9;100]	100% [93,7; 100]
Serocon versiefac tor ³	48,29 [35,64; 65,42]	107,74 [76,64; 151,45]	67,7 [49,21; 93,05]	187,92 [150,67; 234,38]	72,2 [57,2; 91,2]	139,1 [105,7; 183,1]	99,4 [81,0; 122,1]	249,8 [212,9; 293,2]

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

² seroconversie: 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.

⁴ volgens het protocol

Op dag 180 was het seroprotectiepercentage bij kinderen die twee halve doses (0,25 ml) ontvingen 100%.

Twaalf maanden na de eerste dosis, was het seroprotectiepercentage 90,2% bij kinderen die twee halve (0,25 ml) doses ontvingen en 100% bij degenen die twee hele (0,5 ml) volwassenen doses ontvingen.

De neutraliserende antilichaamresponsen waren als volgt:

Serum- neutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam ¹					
	Halve dosis			Hele dosis		
	na 1 ^e dosis N=13	na 2 ^e dosis N=14	maand 6 N=13	na 1 ^e dosis N=30	na 2 ^e dosis N=29	maand 12 N=28
vaccinrespons- percentage ²	69,2% [38,6;90,9]	100% [76,8;100]	92,3% [64,0;99,8]	86,7% [69,3;96,2]	100% [88,1;100]	89,3% [71,8;97,7]

¹ antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

² percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 4 maal de prevaccinatie antilichaamtiter

Kinderen van 3 tot 9 jaar oud

In twee klinische studies waarin kinderen van 3 tot 9 jaar oud twee 0,25 ml doses (halve volwassenendosis) of twee 0,5 ml doses (volwassenendosis) kregen van Pandemrix was de anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste en tweede dosis als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	3-5 jaar					
	Halve volwassenendosis (D-Pan-H1N1-023)				Volwassenendosis ⁵ (D-Pan-H1N1-010)	
	Totaal aantal personen ⁴ n=28 [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=26 [95% BI]		Aantal personen ⁴ n=51 [95% BI]	
	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis
Seroprotectie ¹	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8;100]	100% [93,0;100]	100% [93,0;100]
Seroconversie ²	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8;100]	100% [93,0;100]	100% [93,0;100]
Seroconversiefactor ³	33,62 [26,25; 43,05]	237,68 [175,28;322,29]	36,55 [29,01; 46,06]	277,31 [22381; 343,59]	49,1 [41,9;57,6]	384,9 [336,4;440,3]

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

²seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van \geq 1:40 of seropositief waren voor vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie.

⁴volgens het protocol

⁵alle personen seronegatief voor vaccinatie

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	6-9 jaar							
	Halve volwassenendosis (D-Pan-H1N1-023)				Volwassenendosis (D-Pan-H1N1-010)			
	Totaal aantal personen ⁴ n=30 [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=29 [95% BI]		Totaal aantal personen ⁴ n=55 [95% BI]		Aantal personen seronegatief vóór vaccinatie n=48 [95% BI]	
	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis
Seroprotectie ¹	100% [88,4;100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1;100]	100% [88,1; 100]	100% [93,5; 100]	100% [93,5; 100]	100% [92,6; 100]	100% [92,6; 100]
Seroconversie ²	100% [88,4;100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1;100]	100% [88,1; 100]	100% [93,5; 100]	100% [93,5;100]	100% [92,6; 100]	100% [92,6; 100]
Seroconversiefactor ³	36,33 [27,96; 47,22]	185,25 [142,09; 241,52]	37,7 [28,68; 48,71]	196,81 [154,32; 251,00]	59,0 [48,3; 72,0]	225,7 [182,7; 278,2]	61,7 [49,9; 76,3]	283,2 [246,0; 326,0]

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

²seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor vaccinatie en na vaccinatie een beschermende titer hebben van \geq 1:40 of seropositief waren voor vaccinatie en een viervoudige titerverhoging hebben;

³ seroconversiefactor: verhouding tussen de geometrisch gemiddelde titer (GMT) na vaccinatie en voor vaccinatie.

⁴ volgens het protocol

Op dag 180 was het seroprotectiepercentage bij kinderen die twee halve doses (0,25 ml) ontvingen 100% in beide leeftijdsgroepen. Twaalf maanden na de eerste dosis, was het seroprotectiepercentage 85% in beide leeftijdsgroepen. Bij kinderen die twee (0,5 ml) volwassenen doses ontvingen, was het seroprotectiepercentage twaalf maanden na de eerste dosis 100% bij kinderen in de leeftijd 3-5 jaar en 98% bij degenen in de leeftijd 6-9 jaar.

De neutraliserende antilichaamresponsen waren als volgt:

serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam ¹					
	3-5 jaar					
	Halve volwassenen dosis			Volwassenen dosis		
	na 1 ^e dosis N=16	na 2 ^e dosis N=15	Maand 6 N=16	na 1 ^e dosis N=32	na 2 ^e dosis N=29	Maand 12 N=24
vaccinresponspercentage ²	50,0% [24,7; 75,3]	100% [78,2; 100]	100% [79,4;100]	81,3% [63,6; 92,8]	100% [88,1; 100]	100% [85,8;100]

¹ antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

² percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 4 maal de prevaccinatie-antilichaamtiter

serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam ¹					
	6-9 jaar					
	Halve volwassenen dosis			Volwassenen dosis		
	na 1 ^e dosis N=14	na 2 ^e dosis N=15	Maand 6 N=15	na 1 ^e dosis N=37	na 2 ^e dosis N=37	Maand 12 N=31
vaccinresponspercentage ²	71,4% [41,9; 91,6]	100% [78,2; 100]	93,3% [68,1;99,8]	86,7% [69,3; 96,2]	100% [88,1; 100]	96,8% [83,3;99,1]

¹ antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

² percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 4 maal de prevaccinatie-antilichaamtiter

Kinderen van 6-35 maanden oud

In een klinische studie (D-Pan-H1N1-009) bij gezonde kinderen van 6 maanden tot 35 maanden oud (gestratificeerd in reeksen van 6 tot 11, 12 tot 23 en 24 tot 35 maanden oud) was de anti-HA-antilichaamrespons 21 dagen na de eerste en de tweede halve volwassenendosis (d.w.z. 0,25 ml) of de volwassenendosis (d.w.z. 0,5 ml) van Pandemrix als volgt:

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	6-11 maanden							
	Halve volwassenendosis				Volwassenendosis			
	Totaal aantal personen ⁴ [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]		Totaal aantal personen ⁴ [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]	
	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis
	N=34	N = 32	N=30	N=28	N=15	N=15	N=14	N=14
Seroprotectie ¹	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [88,4; 100]	100% [87,7; 100]	100% [78,2; 100]	100% [78,2; 100]	100% [76,8; 100]	100% [76,8; 100]
Seroconversie ²	97,1% [84,7; 99,9]	100% [89,1; 100]	100% [88,4; 100]	100% [87,7; 100]	100% [78,2; 100]	100% [78,2; 100]	100% [76,8; 100]	100% [76,8; 100]
Seroconversiefactor ³	48,12 [34,34; 67,42]	276,14 [164,23; 455,99]	64,0 [52,3; 78,3]	441,3 [365,7; 532,6]	46,29 [38,83; 59,80]	370,48 [217,97; 629,69]	49,9 [40,3; 61,9]	452,4 [322,4; 634,6]

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

² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor 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 voor vaccinatie,

⁴ volgens het protocol

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam							
	12-23 maanden							
	Halve volwassenendosis				Volwassenendosis			
	Totaal aantal personen ⁴ [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]		Totaal aantal personen ⁴ [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]	
	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis
	N=34	N= 32	N=33	N=31	N=16	N=17	N=15	N=16
Seroprotectie ¹	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [89,4; 100]	100% [88,8; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]	100% [78,2; 100]	100% [79,4; 100]
Seroconversie ²	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [89,4; 100]	100% [88,8; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]	100% [78,2; 100]	100% [79,4; 100]
Seroconversiefactor ³	63,37 [48,13; 83,43]	386,45 [308,54; 484,02]	66,7 [51,4; 86,7]	404,8 [327,8; 500,0]	64,06 [38,55; 106,44]	472,16 [343,74; 648,57]	75,3 [50,3; 112,5]	523,2 [408,5; 670,1]

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

² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor 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 voor vaccinatie,

⁴ volgens het protocol

anti-HA-antilichaam	Immuunrespons op A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam					
	24-35 maanden					
	Halve volwassenendosis ⁴			Volwassenendosis		
	Totaal aantal personen ⁵ [95% BI]		Totaal aantal personen ⁵ [95% BI]		Aantal personen seronegatief voor vaccinatie [95 % BI]	
	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis
	N=33	N= 33	N=16	N=16	N=12	N=12
Seroprotectie ¹	100% [89,4; 100]	100% [89,4; 100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]
Seroconversie ²	100% [89,4; 100]	100% [89,4; 100]	93,8 [69,8; 99,8]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]
Seroconversie factor ³	52,97 [42,08; 66,68]	389,64 [324,25; 468,21]	33,44 [18,59; 60,16]	189,16 [83,80; 427,01]	55,4 [39,8;77,2]	406,4 [296,2;557,4]

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

² seroconversie: deel van de proefpersonen die seronegatief waren voor 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 voor vaccinatie,

⁴ alle proefpersonen seronegatief vóór vaccinatie.

⁵ volgens het protocol

Twaalf maanden na de eerste dosis was het seroprotectiepercentage 100% bij alle leeftijdsgroepen en doseringsgroepen.

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

De neutraliserende antilichaamresponsen waren als volgt:

serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam ¹					
	6-11 maanden					
	Halve dosis			Volwassenen dosis		
	na 1 ^e dosis N=28	na 2 ^e dosis N=28	Maand 12 N=22	na 1 ^e dosis N=14	na 2 ^e dosis N=14	Maand 12 N=10
vaccinresponspercentage ²	57,1% [37,2; 75,5]	96,4% [81,7; 99,9]	86,4% [65,1;97,1]	57,1% [28,9; 82,3]	100% 76,8; 100]	100% [69,2;100]

¹ antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

² percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken \geq 32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken \geq 4 maal de prevaccinatie antilichaamtiter

serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam ¹					
	12-23 maanden					
	Halve dosis			Volwassenendosis		
	na 1 ^e	na 2 ^e	Maand 12	na 1 ^e dosis	na 2 ^e dosis	Maand 12

	dosis N=14	dosis N=16	N=13	N=7	N=8	N=7
vaccinrespons- percentage ²	57,1% [28,9; 82,3]	100% [79,4; 100]	92,3% [64,0; 99,8]	71,4% [29,0; 96,3]	100% [63,1; 100]	100% [59,0; 100,0]

¹ antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

² percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 4 maal de prevaccinatie-antilichaamtiter

Serumneutraliserend antilichaam	Immuunrespons op A/Netherlands/602/9 (H1N1)v-achtige stam ¹					
	24-35 maanden					
	Halve dosis			Volwassenendosis		
	na 1 ^e dosis N=17	na 2 ^e dosis N=17	Maand 12 N=14	na 1 ^e dosis N=8	na 2 ^e dosis N=7	Maand 12 N=5
vaccinrespons- percentage ²	58,8% [32,9;81,6]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	62,5% [24,5;91,5]	100% [59,0;100]	100% [47,8;100]

¹ antigeniciteit vergelijkbaar met A/California/7/2009 (H1N1)v-achtige stam

² percentage van gevaccineerden die, indien initieel seronegatief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 32 1/DIL na vaccinatie of, indien initieel seropositief, een antilichaamtiter bereiken ≥ 4 maal de prevaccinatie-antilichaamtiter

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pandemrix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de preventie van influenza-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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. Doses van 15; 5; 1,7 of 0,6 microgram HA werden getest in het homologe challenge-onderzoek en doses 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.

Aanvullende gegevens zijn beschikbaar uit studies uitgevoerd met een vaccin dat in samenstelling lijkt op Pandemrix maar antigeen afkomstig van H5N1-virussen bevat. Raadpleeg hiervoor de productinformatie van het pandemisch influenzavaccin (H5N1) (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans).

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

Bij gebrek aan 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.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een verpakking bevat:

- een verpakking van 50 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml suspensie met een stop (butylrubber).
- twee verpakkingen van 25 injectieflacons (type I glas) met 2,5 ml emulsie 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.

Voor toediening dienen beide componenten te worden gemengd.

Instructies voor menging en toediening van het vaccin:

1. Voordat beide componenten worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur te worden gebracht; iedere injectieflacon moet worden geschud en visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
2. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met het adjuvans met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een 23-G naald. Echter, indien deze naaldgrootte niet beschikbaar is, kan ook een 21-G naald worden gebruikt. De injectieflacon die het adjuvans bevat, moet ondersteboven worden gehouden om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud opgezogen kan worden.
3. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeibare emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
4. Het totaalvolume in de Pandemrix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden volgens de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2).
5. De injectieflacon dient voor elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
6. Elke dosis van het vaccin van 0,5 ml (volledige dosis) of van 0,25 ml (halve dosis) wordt met een 1 ml spuit voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een naald met een diameter van maximaal 23-G.
7. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2°C tot 8°C) of bij kamertemperatuur beneden 25°C. Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur worden gebracht voordat het wordt opgetrokken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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 EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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 OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Directive 2001/83/EC, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van het land of een daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient met de lidstaten maatregelen overeen te komen die de identificatie en traceerbaarheid van het aan elke patiënt toegediende A/H1N1-vaccin faciliteren, om zodoende medicatiefouten te minimaliseren en patiënten en medisch personeel te ondersteunen bij het rapporteren van bijwerkingen. Hiertoe kan behoren dat de vergunninghouder elke vaccinverpakking voorziet van stickers met de fantasienaam en het partijnummer.

De vergunninghouder dient met de lidstaten mechanismen overeen te komen waarmee patiënten en medisch personeel continu toegang hebben tot bijgewerkte informatie over Pandemrix.

De vergunninghouder dient met de lidstaten overeen te komen hoe medisch personeel doelgericht van de volgende informatie wordt voorzien:

- De juiste wijze van vaccinbereiding voorafgaand aan toediening.
- Bijwerkingen die met voorrang gerapporteerd dienen te worden, d.w.z. dodelijke en levensbedreigende bijwerkingen, onverwachte ernstige bijwerkingen, en bijwerkingen van speciaal belang.
- De minimale gegevenselementen die in individuele veiligheidsrapporten over gevallen vermeld moeten worden, dit ter facilitering van de beoordeling en identificatie van het aan elke patiënt toegediende vaccin inclusief de fantasienaam, de fabrikant van het vaccin en het partijnummer.
- De manier waarop een bijwerking moet worden gemeld, als een specifiek meldsysteem is opgezet.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema

Beschrijving	Uiterste datum
Een retrospectief epidemiologisch onderzoek uitvoeren in Canada (Quebec) en het nalopen van casussen om ieder atypisch of afwijkend klinisch verloop en de prognose bij gevaccineerde versus niet-gevaccineerde personen te bepalen: -Heranalyse van de dataset na exclusie van symptomatische controles na 1 jaar follow-up (indien van toepassing); en beschrijving van de klinische follow-up van gevallen gedurende 2 jaar.	December 2014
Niet-klinische (inclusief mechanistische) onderzoeken uitvoeren om de rol van het vaccin en zijn adjuvant op te helderen bij het verband tussen Pandemrix en narcolepsie: -Indien is aangetoond dat de "diepe	

<p>sequencing"-benadering uitvoerbaar is:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Identificeren van kenmerken van de T-cel van narcoleptische patiënten en, wanneer geïdentificeerd, onderzoeken of deze kenmerken aanwezig zijn bij CD4 T-cellen van gezonde gevaccineerden o Indien geïdentificeerd, onderzoeken of deze T-cel-kenmerken in influenzaspecifieke CD4 T-cellen van narcoleptische patiënten aanwezig zijn <p>- Vaststellen van influenza-specifieke T-cellijnen om potentiële crossreactiviteit met hypocretine peptides, met geïdentificeerde DQ*0602-bindingen en met extra eiwitten, die T2-cellen als antigeen-presenterende cellen gebruiken, te bepalen</p> <p>- Uitvoeren van een studie bij katoenratten om de potentiële impact van Pandemrixvaccinatie/H1N1v-infectie op de integriteit van de bloed-hersen-barrière en ontsteking/schade van het CNS te bepalen</p> <p>- Bepalen van het potentiële immunologische verschil tussen Pandemrix en Arepanrix H1N1 in klinische studies waar de twee vaccins zijn vergeleken, door gebruik te maken van antilichaam-aviditeits-analyse en faag-displaytechnologie voor het bepalen van epitopen van klinische serummonsters verkregen voor en 21 dagen na vaccinatie.</p>	<p>Juni 2014</p> <p>December 2014</p> <p>December 2014</p> <p>Juni 2014</p> <p>December 2014</p>
---	--

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
Influenzavaccin (H1N1)v (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen bevat equivalent aan:

A/California/07/2009 (H1N1) afgeleide stam met gebruik van NYMCX-179A 3,75 microgram*

AS03-adjuvans bestaande uit squaleen, DL- α -tocoferol en polysorbaat 80

* hemagglutinine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

polysorbaat 80
octoxynol 10
thiomersal
natriumchloride (NaCl)
dinatriumwaterstoffosfaat (Na₂HPO₄)
kaliumdiwaterstoffosfaat (KH₂PO₄)
kaliumchloride (KCl)
magnesiumchloride (MgCl₂)
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 5 ml = **10 doses** van 0,5 ml vaccin.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Schudden vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik 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. BATCHNUMMER

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
Influenzavaccin (H1N1)v (gesplitst virion, geïnactiveerd, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat equivalent aan

3,75 microgram hemagglutinine/dosis

*Antigeen: A/California/07/2009 (H1N1) afgeleide stam met gebruik van NYMC 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.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik 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 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)

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. BATCHNUMMER

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 WERKZAME STOFFEN

Inhoud: AS03-adjuvans bestaande uit squaleen (10,69 milligram), DL- α -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/injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Schudden vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik 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 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)

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. BATCHNUMMER

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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET SUSPENSIE

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

Antigeen suspensie voor Pandemrix
Influenzavaccin
A/California/07/2009 (H1N1) afgeleide stam met gebruik van NYMC 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 bewaren beneden 25°C.
Datum en tijdstip van menging:

4. BATCHNUMMER

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 in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Beschermen tegen licht.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET EMULSIE

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

Adjuvansemulsie voor Pandemrix
Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik mengen met antigeen suspensie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Beschermen tegen licht.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pandemrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pandemrix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pandemrix is een vaccin om griep (influenza) veroorzaakt door een A(H1N1)v 2009 virus te voorkomen.

Uw arts zal u in de regel een ander vaccin (jaarlijks trivalent/quadrivalent griepvaccin) dan Pandemrix adviseren, maar wanneer de trivalente/quadrivalente vaccins niet beschikbaar zijn, kan Pandemrix nog steeds een optie zijn als u bescherming tegen A(H1N1)v influenza nodig heeft (zie “Wees extra voorzichtig met Pandemrix”).

Hoe werkt Pandemrix?

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. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet worden toegediend?

- U heeft in het verleden een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheds)reactie gehad op één van de stoffen van dit vaccin (vermeld 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.

- U heeft 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 niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- als u een andere allergische reactie heeft gehad dan een plotselinge levensbedreigende allergische (overgevoeligheids)reactie op een van de bestanddelen van dit vaccin (vermeld in rubriek 6), of op thiomersal, eieren, kippeneiwit, ovalbumine, formaldehyde, gentamycinesulfaat (een antibioticum) of natriumdeoxycholaat
- 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
- als u een bloedingsprobleem heeft of snel blauwe plekken krijgt

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.

Overmatige slaperigheid gedurende de dag, vaak op de verkeerde tijdstippen (een langdurige aandoening die narcolepsie wordt genoemd), is in verschillende Europese landen na vaccinatie met Pandemrix zeer zelden gerapporteerd. Narcolepsie kan optreden met of zonder plotselinge spierzwakte die vallen kan veroorzaken (een aandoening die kataplexie wordt genoemd).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als uw kind het vaccin krijgt toegediend dan moet u erop bedacht zijn, dat de bijwerkingen na toediening van de tweede dosis heftiger kunnen zijn, in het bijzonder temperatuursverhoging boven 38 °C. Daarom wordt na iedere toediening van het vaccin aangeraden dat u de lichaamstemperatuur goed in de gaten houdt en maatregelen neemt om de temperatuur te verlagen (bijvoorbeeld door het geven van paracetamol of andere koortsverlagende geneesmiddelen).

Flauwvallen kan voorkomen (meestal bij adolescenten) na of zelfs voor toediening van een injectie met een naald. Wanneer u bij een eerdere injectie bent flauwgevallen, vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pandemrix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Pandemrix kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin zonder adjuvans worden toegediend.

Aan mensen aan wie een seizoensgriepvaccin zonder adjuvans is toegediend, kan Pandemrix worden toegediend na een tussenperiode van ten minste drie weken.

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. Houdt u er in zo'n geval rekening mee dat de bijwerkingen heftiger kunnen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit vaccin krijgt.

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.

Pandemrix bevat thiomersal

Pandemrix 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.

Pandemrix bevat natrium en kalium

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

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

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

Volwassenen, met inbegrip van ouderen

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

Klinische gegevens wijzen erop dat een eenmalige dosis afdoende zou kunnen zijn.

Als een tweede dosis wordt toegediend, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis liggen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen in de leeftijd van 10 jaar en ouder

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

Klinische gegevens wijzen erop dat een eenmalige dosis afdoende kan zijn.

Als een tweede dosis wordt toegediend, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis liggen.

Kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 9 jaar

Een dosis (0,25 ml) van het vaccin zal worden toegediend.

Als een tweede dosis van 0,25 ml wordt toegediend, moet er een tussenperiode van ten minste 3 weken tussen de eerste en de tweede dosis liggen.

Kinderen in de leeftijd jonger dan 6 maanden

Vaccinatie wordt op dit ogenblik niet aangeraden bij deze leeftijdsgroep.

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

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties:

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

Andere bijwerkingen:

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn opgetreden met Pandemrix tijdens klinische studies bij volwassenen, met inbegrip van ouderen.

Zeer vaak: kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen

- hoofdpijn
- vermoeidheid
- pijn en zwelling op de injectieplaats
- rillingen
- meer zweten
- pijn in spieren of gewrichten

Vaak: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

- roodheid en jeuk op de injectieplaats
- koorts
- misselijkheid, diarree, braken, maagpijn,

Soms: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen

- een verharding en een warm gevoel op de injectieplaats
- gezwollen klieren in de hals, oksel of liesstreek
- tinteling of gevoelloosheid in handen of voeten
- slapeloosheid
- duizeligheid
- jeuk, huiduitslag
- algeheel gevoel van onwelbevinden
- griepachtige verschijnselen

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

Extra bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar

De bijwerkingen zoals hierboven vermeld, werden in gelijke mate ook waargenomen in klinische onderzoeken bij kinderen in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar, met uitzondering van roodheid op de injectieplaats hetgeen zeer vaak voorkwam en zweten, dat vaak voorkwam.

Kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 9 jaar

Bij kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 9 jaar die twee doses 0,25 ml Pandemrix (H1N1) kregen, waren de bijwerkingen vergelijkbaar als bij volwassenen met uitzondering van roodheid op de injectieplaats en gastro-intestinale symptomen die zeer vaak voorkwamen en rillerigheid en zweten, die vaak voorkwamen. Daarnaast kwam koorts zeer vaak voor bij kinderen in de leeftijd van 3 tot en met 5 jaar. Sommige bijwerkingen (waaronder lokale roodheid en koorts) kwamen vaker voor na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis.

Kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden

Bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 35 maanden die twee doses 0,25 ml Pandemrix (H1N1) kregen, waren er meer meldingen van pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats en daarnaast ook van koorts (> 38 °C), suf voelen, prikkelbaarheid en verlies van eetlust na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis. Al deze bijwerkingen werden zeer vaak gemeld na elke dosis.

De bijwerkingen zoals hieronder vermeld zijn voorgekomen nadat Pandemrix (H1N1)v op de markt kwam:

- allergische (overgevoeligheds) reacties die leiden tot een gevaarlijke bloeddrukdaling die, indien onbehandeld, kan resulteren in shock. Artsen dienen bedacht te zijn op deze mogelijkheid en spoedeisende behandeling voorhanden te hebben om in dergelijke gevallen te kunnen ingrijpen
- gegeneraliseerde huidreacties, met inbegrip van opzwellen van het gezicht en bultjes (urticaria)
- koortsstuipen
- een langdurige aandoening van overmatige slaperigheid gedurende de dag (narcolepsie) met of zonder plotselinge zwakte (kataplexie), die een val kan veroorzaken zonder bewustzijnsverlies
- kortdurende slaperigheid na vaccinatie
- reactie op injectieplaats zoals pijn, roodheid, blauwe plek, zwelling en warmte (ontsteking), verharding (massa)

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. Zij kunnen ook optreden bij het gebruik van Pandemrix.

Zelden: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 personen

- ernstige stekende of kloppende pijn in een of meerdere zenuwen
- lage bloedplaatjestelling die kan leiden tot bloedingen of blauwe plekken

Zeer zelden: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen

- 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

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik 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.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is:
Gesplitst influenzavirus, geïnactiveerd, dat antigeen* bevat dat overeenkomt met:

A/California/07/2009 (H1N1) afgeleide stam met gebruik van NYMC X-179A,
3,75 microgram** per 0,5 ml dosis

* gekweekt op eieren
** uitgedrukt in microgram hemagglutinine
- Adjuvans:
Het vaccin bevat een “adjuvans” (ASO3) om een betere reactie op te wekken. Dit adjuvans bevat squaleen (10,69 milligram), DL- α -tocoferol (11,86 milligram) en polysorbaat 80 (4,86 milligram).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
De andere stoffen zijn: polysorbaat 80, octoxynol 10, thiomersal, natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride, magnesiumchloride, water voor injecties.

Hoe ziet Pandemrix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie.

De suspensie is een kleurloze, licht melkwhite vloeistof.

De emulsie is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeistof.

Voor toediening dienen beide bestanddelen te worden gemengd. Het gemengde vaccin is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeibare emulsie.

Een verpakking Pandemrix bevat:

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

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

Lietuva

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.

Sími: +354-530 3700

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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 componenten worden gemengd, dienen de emulsie (adjuvans) en suspensie (antigeen) gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur te worden gebracht; iedere injectieflacon moet worden geschud en visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.
2. Het vaccin wordt gemengd door de inhoud van de injectieflacon met het adjuvans met een 5 ml spuit op te zuigen en toe te voegen aan de injectieflacon met het antigeen. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een 23-G naald. Als deze naaldgrootte echter niet beschikbaar is, kan ook een 21-G naald worden gebruikt. De injectieflacon die het adjuvans bevat, moet ondersteboven worden gehouden om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud opgezogen kan worden.
3. Na toevoeging van het adjuvans aan het antigeen dient het mengsel goed te worden geschud. Het gemengde vaccin is een wit- tot geelachtige, homogene melkachtige vloeibare emulsie. Als iets anders wordt waargenomen, dient het vaccin te worden weggegooid.
4. Het totaalvolume in de Pandemrix injectieflacon na menging is ten minste 5 ml. Het vaccin moet toegediend worden in de aanbevolen dosering (zie rubriek 3).
5. De injectieflacon dient vóór elke toediening goed te worden geschud en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of abnormale fysische verschijnselen. Mocht één van deze

waarnemingen worden gedaan (zoals bijvoorbeeld rubberdeeltjes van de dop), dan dient het vaccin te worden weggegooid.

6. Elke dosis van het vaccin van 0,5 ml (volledige dosis) of van 0,25 ml (halve dosis) wordt met een 1 ml spuit voor injectie opgezogen en intramusculair toegediend. Het wordt aanbevolen om de spuit te voorzien van een naald met een diameter van maximaal 23-G.
7. Na menging het vaccin binnen 24 uur gebruiken. Het gemengde vaccin kan worden bewaard in de koelkast (2°C – 8°C) of bij kamertemperatuur beneden 25°C. Als het gemengde vaccin wordt bewaard in de koelkast, moet het eerst gedurende minimaal 15 minuten op kamertemperatuur worden gebracht voordat het wordt opgetrokken.

Het vaccin mag niet intravasculair worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.