

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Die Emulsion ist eine weißliche, homogene Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen berücksichtigen verfügbare Daten aus:

- Laufenden klinischen Studien bei gesunden Personen, die eine Einzeldosis Arepanrix (H1N1) erhalten haben.
- Klinischen Studien bei gesunden Personen (einschließlich älteren Personen), die zwei Dosen einer Variante von Arepanrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) erhalten haben.

sowie aus:

- Laufenden klinischen Studien bei gesunden Personen, die eine Einzeldosis oder zwei Dosen eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes erhalten haben.
- Klinischen Studien bei gesunden Personen, die zwei Dosen eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H5N1-Stammes erhalten haben.

In einigen Altersgruppen liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien (Erwachsene im Alter von 60 bis 79 Jahren und Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren), sehr begrenzte Daten aus klinischen Studien (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) mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H5N1- oder H1N1-Stammes vor. Einzelheiten siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

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

Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von Arepanrix (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.

Ältere (über 60 Jahre)

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

Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes 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

Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes in klinischen Studien erhoben wurden, weisen darauf hin, dass die Dosierung entsprechend der Dosierungsempfehlung für Erwachsene erfolgen kann.

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren

1 Dosis von 0,25 ml an einem vereinbarten Termin.

Vorläufige Immunogenitätsdaten, die mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes bei einer begrenzten Zahl an Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten erhoben wurden, zeigen eine weitere Immunantwort auf eine zweite Dosis von 0,25 ml, die im Abstand von 3 Wochen verabreicht wurde.

Bei der Gabe einer zweiten Dosis sollten die Informationen in den Abschnitten 4.4, 4.8 und 5.1 berücksichtigt werden.

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 Arepanrix erhalten haben, die komplette Impfschritte mit Arepanrix 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 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 und Natriumdeoxycholat) sollte dieser Impfstoff nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Arepanrix darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

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

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

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

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

Es sind keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität aus klinischen Studien mit Arepanrix oder mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten verfügbar. Es liegen begrenzte Daten aus einer klinischen Studie mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren, sehr begrenzte Daten mit dem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten und begrenzte Daten aus einer Studie mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten,

AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H5N1-Stammes bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren vor.

Sehr begrenzte Daten mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten (N=51), die zwei Dosen von 0,25 ml (die Hälfte der Dosis für Erwachsene) im Abstand von 3 Wochen erhalten haben, zeigen eine Erhöhung in den Häufigkeiten von Reaktionen an der Injektionsstelle und Allgemeinsymptomen (siehe Abschnitt 4.8). Insbesondere die Häufigkeiten von Fieber (axillare Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) können sich nach der zweiten Dosis deutlich erhöhen. Daher wird empfohlen, bei jungen Kindern (d. h. bei Kindern im Alter von bis zu ca. 6 Jahren) nach jeder Impfung die Temperatur zu überwachen und Maßnahmen zur Senkung des Fiebers einzuleiten (beispielsweise scheint die Verabreichung von antipyretischen Arzneimitteln klinisch notwendig zu sein).

Es sind begrenzte Daten aus klinischen Studien mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes bei Erwachsenen im Alter von über 60 Jahren und sehr begrenzte Daten bei Erwachsenen im Alter von über 80 Jahren verfügbar.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten nach der gleichzeitigen Verabreichung eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes mit einem nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoff (Influsplit SSW, ein Spaltimpfstoff) bei gesunden Erwachsenen im Alter von über 60 Jahren zeigen keine signifikante Beeinflussung der Immunantwort auf den nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes. 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 des nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes allein assoziiert. Die Daten zeigen daher, dass Arepanrix gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoffen (in gegenüberliegende Gliedmaßen) verabreicht werden kann.

Daten nach der Verabreichung einer Dosis eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes drei Wochen nach der Verabreichung eines nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoffes (Influsplit SSW, ein Spaltimpfstoff) bei gesunden Erwachsenen im Alter von über 60 Jahren zeigen keine signifikante Beeinflussung der Immunantwort auf den nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes. Die Daten zeigen daher, dass Arepanrix drei Wochen nach der Verabreichung von nicht-adjuvantierten, saisonalen Influenza-Impfstoffen verabreicht werden kann.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Arepanrix 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 Arepanrix 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 Arepanrix zeigen keine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Arepanrix 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

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

In klinischen Studien wurden die Nebenwirkungshäufigkeiten bei ungefähr 4.500 Probanden im Alter von 18 Jahren und älter untersucht, die eine Variante von Arepanrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) erhalten hatten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Diarrhoe

Gelegentlich: Abdominalschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Magenbeschwerden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Juckreiz, Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Mattigkeit

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

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

Weitere Reaktogenitätsdaten liegen aus klinischen Studien bei gesunden Personen aus verschiedenen Altersgruppen ab einem Alter von 6 Monaten vor, die einen nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes erhalten hatten. Folgende Daten sind verfügbar:

Erwachsene

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität der ersten 0,5 ml-Dosis eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren (N=120) und im Alter von über 60 Jahren (N=120) untersucht wurde, waren die Nebenwirkungshäufigkeiten 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).

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht wurde, die zwei 0,5 ml-Dosen eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, traten nach der zweiten Dosis die meisten der abgefragten Allgemeinsymptome (wie Mattigkeit, Kopfschmerzen, Arthralgie, Schüttelfrost, Schwitzen und Fieber) mit höherer Häufigkeit als nach der ersten Dosis auf.

Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht wurde, die zwei 0,5 ml-Dosen eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, wurde nach der zweiten Dosis keine Erhöhung der Reaktogenität im Vergleich zur ersten Dosis beobachtet. Gastrointestinale Symptome und Schüttelfrost wurden im Vergleich zu Häufigkeiten aus Studien mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H5N1-Stammes mit höheren Häufigkeiten berichtet.

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren untersucht wurde, die eine halbe Erwachsenendosis (d. h. 0,25 ml) eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes erhalten hatten, waren die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen wie in der Tabelle gezeigt:

Nebenwirkungen	3 bis 5 Jahre	6 bis 9 Jahre
Schmerzen	60,0%	63,1%
Rötung	26,7%	23,1%
Schwellung	21,7%	23,1%
Schüttelfrost	13,3%	10,8%
Schwitzen	10,0%	6,2%
Fieber > 38°C	10,0%	4,6%
Fieber > 39°C	1,7%	0,0%
Diarrhoe	5,0%	NA
Schläfrigkeit	23,3%	NA
Reizbarkeit	20,0%	NA
Appetitlosigkeit	20,0%	NA
Arthralgie	NA	15,4%
Myalgie	NA	16,9%
Mattigkeit	NA	27,7%
Gastrointestinale Symptome	NA	13,8%
Kopfschmerzen	NA	21,5%

NA = nicht verfügbar

Es liegen zurzeit keine Daten zur Reaktogenität nach einer zweiten halben Erwachsenendosis (d. h. 0,25 ml) eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren vor. In einer anderen klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren untersucht wurde, die zwei Erwachsenendosen (d. h. 0,5 ml) eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, wurde nach der zweiten Dosis jedoch eine Erhöhung der Reaktionen an der Injektionsstelle und von Allgemeinsymptomen im Vergleich zur ersten Dosis beobachtet.

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

In einer klinischen Studie, in der die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten untersucht wurde, die zwei halbe Erwachsenendosen (d. h. 0,25 ml) eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten, wurde nach der zweiten Dosis eine Erhöhung der Reaktionen an der Injektionsstelle und von Allgemeinsymptomen im Vergleich zur ersten Dosis beobachtet, insbesondere bei den Häufigkeiten von Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ axillar gemessen). Die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen pro Dosis waren wie in der Tabelle gezeigt:

Nebenwirkungen	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis
Schmerzen	31,4%	41,2%
Rötung	19,6%	29,4%
Schwellung	15,7%	23,5%
Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) axillar gemessen	5,9%	43,1%
Fieber ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) axillar gemessen	0,0%	3,9%
Schläfrigkeit	7,8%	35,3%
Reizbarkeit	21,6%	37,3%
Appetitlosigkeit	9,8%	39,2%

Die Reaktogenität wurde auch bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht, die eine erste 0,5 ml-Dosis entweder von Arepanrix (H1N1) (N=167) oder eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes (N=167) erhalten hatten. Die Nebenwirkungshäufigkeiten waren ähnlich zwischen den beiden Gruppen.

- Anwendungserfahrung nach der Markteinführung

Nach einem anderen Verfahren hergestellter, AS03-haltiger Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung nach der Markteinführung eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaxie, allergische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems
Fieberkrämpfe

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, vorübergehende Thrombozytopenie.

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

Arepanrix 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 besonderen Bedingungen zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen zu diesem Arzneimittel bewerten und falls erforderlich wird diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Aus einer klinischen Studie mit Arepanrix (H1N1) gibt es begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die bis zu drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis von 0,5 ml bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren erhoben wurden.

Aus klinischen Studien mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes gibt es derzeit:

- Begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren erhoben wurden.
- Begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die nach der Verabreichung von zwei Dosen bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren erhoben wurden.
- Sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis bei gesunden Erwachsenen im Alter von über 80 Jahren erhoben wurden.
- Begrenzte Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer Einzeldosis von 0,25 ml oder 0,5 ml bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren erhoben wurden.
- Begrenzte Sicherheitsdaten, die nach der Verabreichung von 0,25 ml oder von zwei Dosen von 0,5 ml bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren erhoben wurden.
- Sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer halben Einzeldosis für Erwachsene (d. h. 0,25 ml) bei gesunden Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren erhoben wurden.
- Sehr begrenzte Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung einer halben Einzeldosis für Erwachsene (d. h. 0,25 ml) bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten erhoben wurden.

Aus klinischen Studien mit einer Variante von Arepanrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) gibt es weitere Sicherheits- und Immunogenitätsdaten von gesunden Erwachsenen, einschließlich Älteren.

Immunantwort auf Arepanrix (H1N1) bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren:

In einer klinischen Studie, in der die Immunogenität bei gesunden Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht wurde, die entweder Arepanrix (H1N1) (N=167) oder einen nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes (N=167) erhalten hatten, waren die Anti-HA-Antikörperantworten 21 Tage nach der ersten Dosis wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like	
	Arepanrix (H1N1) N=164	Nach einem anderen Verfahren hergestellter, AS03-haltiger Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes N=164
Seroprotektionsrate ¹	100%	97,6%
Serokonversionsrate ²	97,6%	93,9%
Serokonversionsfaktor ³	41,5	32,0

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

Immunantwort auf einen nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes:

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 bei gesunden Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht wurde, waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like					
	D-Pan H1N1-007			D-Pan H1N1-008		
	21 Tage nach der 1. Dosis		21 Tage nach der 2. Dosis	21 Tage nach der 1. Dosis		
	Insgesamt	Probanden,	Insgesamt	Probanden,	Insgesamt	Probanden,

	einge- schlossene Probanden N=60 [95% KI]	die vor der Impfung seronegativ waren N=37 [95% KI]	einge- schlossene Probanden N=59 [95% KI]	die vor der Impfung seronegativ waren N=37 [95% KI]	einge- schlossene Probanden N=120 [95% KI]	die vor der Impfung seronegativ waren N=76 [95% KI]
Seroprotektionsrate 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]
Serokonversionsrate ²	98,3% [91,1; 100]	100% [90,5; 100]	98,3% [90,9; 100]	100% [90,5; 100]	95,0% [89,4; 98,1]	96,1% [88,9; 99,2]
Serokonversionsfaktor ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

Ältere (über 60 Jahre)

In der klinischen Studie D-Pan H1N1-008 wurde die Immunogenität 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:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like					
	61 bis 70 Jahre		71 bis 80 Jahre		>80 Jahre	
	Insgesamt einge- schlossene Probanden N=75 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=43 [95% KI]	Insgesamt einge- schlossene Probanden N=40 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=23 [95% KI]	Insgesamt einge- schlossene 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]

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren

In zwei klinischen Studien wurde die Immunogenität einer halben Erwachsenenendosis (0,25 ml) und einer ganzen Erwachsenenendosis (0,5 ml) bei gesunden Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht. Die Anti-HA-Antikörperantworten waren 21 Tage nach der ersten Dosis wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like			
	Halbe Dosis		Ganze Dosis	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=58 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=38 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=97 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=61 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	98,3% [90,8; 100]	97,4% [86,2; 99,9]	100% [96,3; 100]	100% [94,1; 100]
Serokonversionsrate ²	96,6% [88,1; 99,6]	97,4% [86,2; 99,9]	96,9% [91,2; 99,4]	100% [94,1; 100]
Serokonversionsfaktor ³	46,7 [34,8; 62,5]	67,0 [49,1; 91,3]	69,0 [52,9; 68,4]	95,8 [78,0; 117,7]

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren

In einer klinischen Studie, in der Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren eine halbe Erwachsenendosis (0,25 ml) des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like erhielten, waren die Anti-HA-Antikörperantworten 21 Tage nach der ersten Dosis wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like			
	3 bis 5 Jahre		6 bis 9 Jahre	
	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=30 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=27 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=30 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=29 [95% KI]
Seroprotektionsrate ¹	100% [88,4; 100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]
Serokonversionsrate ²	100% [88,4; 100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]
Serokonversionsfaktor ³	32,4 [25,4; 41,2]	36,4 [29,1; 45,4]	36,3 [28,0; 47,2]	37,4 [28,7; 48,7]

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten

In einer klinischen Studie bei gesunden Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten (eingeteilt in Altersbereiche von 6-11 Monate, 12-23 Monate und 24-35 Monate) waren die Anti-HA-Antikörperantworten 21 Tage nach der ersten und nach der zweiten halben Erwachsenendosis (d. h. 0,25 ml) wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/California/7/2009 (H1N1)v-like
--------------------	---

	6 bis 11 Monate			12 bis 23 Monate ⁴		24 bis 35 Monate ⁴	
	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis	Nach der 1. Dosis	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis	Nach der 1. Dosis	Nach der 2. Dosis
	Insgesamt eingeschlossene Probanden [95% KI]		Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden [95% KI]		Insgesamt eingeschlossene Probanden [95% KI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Seroprotektionsrate ¹	100% [80,5; 100]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Serokonversionsrate ²	94,1% [71,3; 99,9]	100% [80,5; 100]	100% [76,8; 100]	100% [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Serokonversionsfaktor ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

⁴Alle Probanden waren vor der Impfung seronegativ.

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

Die Analyse einer Untergruppe von 36 Probanden im Alter von 6 bis 35 Monaten zeigte, dass 21 Tage nach der ersten Dosis 80,6% einen 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper im Serum hatten (66,7% bei 12 Probanden im Alter von 6 bis 11 Monaten, 91,7% bei 12 Probanden im Alter von 12 bis 23 Monaten und 83,3% bei 12 Probanden im Alter von 24 bis 35 Monaten).

Immunantwort auf eine Variante von Arepanrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

In drei klinischen Studien wurde die Immunogenität einer Variante von Arepanrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) bei Probanden im Alter von über 18 Jahren nach einem 0, 21-Tage-Impfschema untersucht.

In einer Konsistenzstudie waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten 21 Tage und 6 Monate nach der zweiten Dosis wie folgt:

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

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis wurde ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Indonesia/05/2005 bei 94,4 % der Geimpften im Alter von 18 bis 60 Jahren und bei 80,4% der Geimpften im Alter von über 60 Jahren erreicht.

In einer weiteren Studie waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten bei Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren wie folgt:

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

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Indonesia/05/2005 wurde bei 76,6 % der Geimpften an Tag 21, bei 97,9% an Tag 42 und bei 91,5% an Tag 180 erreicht.

Kreuzreaktive Immunantwort, die durch eine Variante von Arepanrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) hervorgerufen wird

In der Konsistenzstudie wurde ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Vietnam/1194/2004 bei 65,5 % der Geimpften im Alter von 18 bis 60 Jahren und bei 24,1% der Geimpften im Alter von über 60 Jahren erreicht.

In einer anderen Studie waren die Anti-HA-Antikörperantworten gegen A/Vietnam/1194/2004 nach der Verabreichung einer Variante von Arepanrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) wie folgt:

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

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

²Serokonversionsrate: 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;

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

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Vietnam/1194/2004 wurde bei 44,7 % der Geimpften an Tag 21, bei 53,2% an Tag 42 und bei 38,3% an Tag 180 erreicht.

Informationen aus nicht-klinischen Studien

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

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

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

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

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

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, embryo-fötaler und postnataler Toxizität (bis zum Ende der Stillzeit) mit einer Variante von Arepanrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Suspension:

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Natriummonohydrogenphosphat (Na₂HPO₄)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)

Kaliumchlorid (KCl)

Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit Emulsion:

Natriumchlorid (NaCl)

Natriummonohydrogenphosphat (Na₂HPO₄)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)

Kaliumchlorid (KCl)

Wasser für Injektionszwecke

Adjuvanzien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach dem 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

Arepanrix 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. In der Durchstechflasche mit der Suspension könnten weißliche Sedimente beobachtet werden. Diese Sedimente gehören zum normalen physikalischen Aussehen der Suspension. Die Emulsion hat ein weißliches Aussehen.
2. Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel (anderer Art als die oben beschriebenen, weißlichen Sedimente) und/oder physikalische

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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