

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 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- $\alpha$ -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 Knochenkrankungen

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 Erwachsenenendosis (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 Erwachsenenendosis (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 Erwachsenenendosen (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 Erwachsenenendosen (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

Inter pandemische (saisonale), trivalente Impfstoffe

Während der Anwendung nach der Markteinführung von inter pandemischen (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 <sup>1</sup>	100%	97,6%
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	97,6%	93,9%
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	41,5	32,0

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (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,

	eingeschlossene Probanden N=60 [95% KI]	die vor der Impfung seronegativ waren N=37 [95% KI]	eingeschlossene Probanden N=59 [95% KI]	die vor der Impfung seronegativ waren N=37 [95% KI]	eingeschlossene Probanden N=120 [95% KI]	die vor der Impfung seronegativ waren N=76 [95% KI]
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84; 68,02]

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: 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 eingeschlossene Probanden N=75 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=43 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=40 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=23 [95% KI]	Insgesamt eingeschlossene Probanden N=5 [95% KI]	Probanden, die vor der Impfung seronegativ waren N=3 [95% KI]
Seroprotektionsrate <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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]

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: 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 <sup>1</sup>	98,3% [90,8; 100]	97,4% [86,2; 99,9]	100% [96,3; 100]	100% [94,1; 100]
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	96,6% [88,1; 99,6]	97,4% [86,2; 99,9]	96,9% [91,2; 99,4]	100% [94,1; 100]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	46,7 [34,8; 62,5]	67,0 [49,1; 91,3]	69,0 [52,9; 68,4]	95,8 [78,0; 117,7]

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: 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 <sup>1</sup>	100% [88,4; 100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	100% [88,4; 100]	100% [87,2; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	32,4 [25,4; 41,2]	36,4 [29,1; 45,4]	36,3 [28,0; 47,2]	37,4 [28,7; 48,7]

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: 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 <sup>4</sup>		24 bis 35 Monate <sup>4</sup>	
	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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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]

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (GMT) nach und vor der Impfung;

<sup>4</sup>Alle 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 <sup>1</sup>	91%	62%	76,8%	63,5%
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	91%	62%	76,4%	63,5%
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	51,4	7,4	17,2	7,8

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: 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 <sup>1</sup>	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	42,1%	97,2%	54,6%
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	4,5	92,9	5,6

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: 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 <sup>1</sup>	15,2%	64,1%	10,6%
Serokonversionsrate <sup>2</sup>	13,1%	62,1%	9,2%
Serokonversionsfaktor <sup>3</sup>	1,9	7,6	1,7

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

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

<sup>3</sup>Serokonversionsfaktor: 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/Indonesien/5/2005 (H5N1) im Frettchen-Modell untersucht.

- Virenbelastung mit einem homologen, pandemischen H5N1 Stamm (A/Indonesien/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/Indonesien/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 (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Kaliumchlorid (KCl)

Wasser für Injektionszwecke

*Durchstechflasche mit Emulsion:*

Natriumchlorid (NaCl)

Natriummonohydrogenphosphat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

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**

12 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)**

EU/1/10/624/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23/03/2010

#### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS-BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. **SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

IB Biomedical Corporation of Quebec tätig als  
GlaxoSmithKline Biologicals North America  
2323 du parc Technologique Blvd.  
Saint-Foy, Quebec,  
Kanada G1P 4R8

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Arepanrix kann nur vermarktet werden, wenn eine offizielle Bekanntmachung einer Influenza-Pandemie der WHO/EU vorliegt, unter der Voraussetzung, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Arepanrix den offiziell bekannt gegebenen Pandemievirusstamm berücksichtigt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten Maßnahmen zur Erleichterung der Identifizierung und Nachverfolgbarkeit des A/H1N1-Impfstoffes, der an den einzelnen Patienten verabreicht wird, vereinbaren, um so Anwendungsfehler zu minimieren und den Geimpften und Ärzten bei der Meldung von Nebenwirkungen zu helfen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die Gestaltung des Impfstoffes hinsichtlich einer möglichen Verwechslungsgefahr mit anderen Pandemie-Impfstoffen, die in der EU bereitgestellt werden, zu vergleichen.
- Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten Mechanismen vereinbaren, um Patienten und Ärzten kontinuierlich Zugang zu den aktuellen Informationen bezüglich Arepanrix zu gewährleisten.
- Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten vereinbaren, gezielte Kommunikationen an Ärzte mit folgenden Inhalten zur Verfügung zu stellen:
  - Die korrekte Herstellung des Impfstoffes vor der Anwendung.

- Unerwünschte Ereignisse, welche bevorzugt gemeldet werden sollten, d. h. tödliche und lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse, unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI).
- Die minimalen Angaben, welche bei Einzelfallberichten übermittelt werden sollen, um die Bewertung und Identifizierung des Impfstoffes, der an die einzelne Person verabreicht wurde, zu ermöglichen, einschließlich Name des Impfstoffes, Impfstoffhersteller und Chargennummer.
- Falls ein spezielles Meldesystem eingerichtet wird, wie Nebenwirkungen zu melden sind.
- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

*Staatliche Chargenfreigabe:* Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG geänderte Fassung wird die staatliche Chargenfreigabe von einem staatlichen Labor oder einem zu diesem Zweck autorisierten Labor vorgenommen.

#### *Pharmakovigilanz-System*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, so wie in Version 3.05 (datiert September 2009) beschrieben, vorgelegt in Modul 1.8.1 des Antrags auf Zulassung, etabliert und funktionsfähig ist, bevor das Produkt vermarktet wird und solange das vermarktete Produkt verwendet wird.

PSUR-Vorlagen während der Influenza-Pandemie:

Während einer pandemischen Situation wird die Häufigkeit der Einreichung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit (PSUR) gemäß Artikel 24 der Rechtsvorschrift (EC) Nr. 726/2004 für das Monitorieren des Nebenwirkungsprofils eines pandemischen Impfstoffes, für den innerhalb einer kurzen Zeit ein hoher Expositionsgrad erwartet wird, nicht ausreichend sein. Eine derartige Situation verlangt eine schnelle Bekanntgabe sicherheitsrelevanter Informationen, die die größten Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis während einer Pandemie haben können. Die sofortige Analyse der gesammelten sicherheitsrelevanten Informationen wird angesichts des Ausmaßes der Exposition sowohl für behördliche Entscheidungen als auch für den Schutz der zu impfenden Bevölkerung ausschlaggebend sein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll monatlich einen vereinfachten PSUR mit Zeitvorgaben, Format und Inhalt wie in dem Dokument CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMEA/359381/2009) und allen nachfolgenden Aktualisierungen vorgegeben, einreichen.

#### *Risiko Management Plan*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan aufgeführten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, so wie in Version 4 (datiert Januar 2010) des Risiko Management Plans (RMP), vorgelegt in Modul 1.8.2 des Antrags auf Zulassung, und allen weiteren Aktualisierungen des RMP, denen das CHMP zugestimmt hat, vereinbart, durchzuführen.

### **C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für die kontinuierliche Bewertung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

<b>Bereich</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Frist</b>
Qualität	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, keine Chargen freizugeben, die unter Verwendung des erweiterten Formulierungs- und Abfüllprozesses hergestellt wurden, bis die relevanten Validierungsdaten eingereicht und genehmigt wurden (RR#7Q5).	31. Januar 2010
Qualität	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, eine maximale Abnahme von 20% für den Hämagglutiningehalt der Wirksubstanz festzusetzen, und neue Daten, die verfügbar werden, diesbezüglich zu überprüfen (aus Q1 RR#13).	26. Februar 2010
Klinik	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, Kurzberichte für die folgende Studie bei Kindern zur Verfügung zu stellen: Studie Q-Pan H1N1-003 (6 Monate bis 8 Jahre, Dosisfindung) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kurzbericht nach der 1. Dosis, Welle 1 (Immunogenitätsdaten, abgefragte und nicht abgefragte Symptome, schwerwiegende Nebenwirkungen)</li> <li>– Kurzbericht nach der 2. Dosis, Wellen 1 und 2 (Immunogenitätsdaten, abgefragte und nicht abgefragte Symptome, schwerwiegende Nebenwirkungen)</li> </ul>	5. März 2010 4. Juni 2010
Klinik	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, einen Kurzbericht für die folgende Studie bei Erwachsenen zur Verfügung zu stellen: Studie Q-Pan H1N1-001 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kurzbericht nach der 1. und der 2. Dosis (<math>\geq 18</math> Jahre, Dosisfindung, adjuvantierter Impfstoff im Vergleich zu nicht-adjuvantiertem Impfstoff)</li> </ul>	30. April 2010
Klinik	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, einen Kurzbericht für die folgende Studie bei Erwachsenen zur Verfügung zu stellen: Studie Q-Pan H1N1-019 (18 bis 60 Jahre, TIV-Effekt und Koadministration) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kurzbericht nach der 3. Dosis (Immunogenitätsdaten, abgefragte und nicht abgefragte Symptome, schwerwiegende Nebenwirkungen)</li> </ul>	4. Juni 2010
Klinik	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, einen Kurzbericht für die folgende Studie bei Kindern zur Verfügung zu stellen: Studie Q-Pan H1N1-031 (9 bis 17 Jahre, Sicherheit/Immunogenität) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kurzbericht nach der 1. und der 2. Dosis (Immunogenitätsdaten, abgefragte und nicht</li> </ul>	4. Juni 2010

	abgefragte Symptome, schwerwiegende Nebenwirkungen)	
Klinik	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, einen Kurzbericht für die folgende Studie bei Kindern zur Verfügung zu stellen: Studie Q-Pan H1N1-032 (2 bis 5 Monate, Sicherheit/Immunogenität) – Kurzbericht nach der 1. und der 2. Dosis (Immunogenitätsdaten, abgefragte und nicht abgefragte Symptome, schwerwiegende Nebenwirkungen)	8. Juli 2010 (abhängig von der Probandenrekrutierung und der Verfügbarkeit der Daten)
Pharmakovigilanz	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird eine prospektive und eine retrospektive Kohortenstudie zur Arzneimittelsicherheit mit Arepanrix bei mindestens 9.000 Patienten in Übereinstimmung mit dem Protokoll, das mit dem Risk Management Plan (RMP) eingereicht wurde, unterstützen. Interims- und Endergebnisse werden eine Woche nach ihrer Verfügbarkeit eingereicht.	Zeitabläufe sind im RMP beschrieben  <i>Prospektive Kohorte:</i> Am 23. Oktober 2009 initiiert; erste Endpunkte im Februar 2010 verfügbar  <i>Retrospektive Kohorte:</i> Initiierung im Februar 2010; Zwischenanalyse im April 2010
Pharmakovigilanz	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die Ergebnisse einer mit Arepanrix durchgeführten Studie in einem Schwangerschaftsregister zur Verfügung zu stellen.	Die Ergebnisse, einschließlich aller Zwischenanalysen, sind mit dem (vereinfachten) PSUR vorzulegen.
Pharmakovigilanz	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, eine laufende Wirksamkeitsstudie mit Arepanrix zu unterstützen und die Ergebnisse eine Woche nach ihrer Verfügbarkeit einzureichen.	Die Ergebnisse sind eine Woche nach ihrer Verfügbarkeit einzureichen.  Studie im Oktober 2009 initiiert; Finaler Bericht für April 2010 vorgesehen
Pharmakovigilanz	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, eine Studie nach der Zulassung bei immungeschwächten Personen (Erwachsene HIV-Patienten), die von PCIRN (Public Health Agency of Canada - Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) durchgeführt wird, zu unterstützen und die Endergebnisse einzureichen.	Der aktualisierte Stand und die verfügbaren Ergebnisse, einschließlich aller Zwischenanalysen, sind mit dem (vereinfachten) PSUR vorzulegen.
Pharmakovigilanz	Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, Mechanismen zu etablieren, um auftretende Sicherheits- und Wirksamkeitsprobleme, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Impfstoffes beeinflussen, umgehend zu untersuchen.  Der Inhaber der Genehmigung hat eine Bestandsliste aller aussagekräftigen Datenbanken zur Verfügung zu stellen, die die Sachverhalte, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Impfstoffes beeinflussen, umgehend untersuchen können. Die	Die Eigenschaften und die Aussagekraft dieser Quellen sind innerhalb eines Monats nach der Kommissionsentscheidung für die Zulassung mit der EMA zu vereinbaren, um zusätzliche Studien für vorzunehmende Nutzen-Risiko-Bewertungen durchzuführen.

	Details zu den Datenbanken (z. B. Datenquellen, Datencharakteristika, mögliche Analysen) sind vorzulegen.	
--	---	--

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
PACKUNG, DIE 1 PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION UND  
2 PACKUNGEN MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION ENTHÄLT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. WIRKSTOFF(E)**

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\*

AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen, DL- $\alpha$ -Tocopherol und Polysorbat 80

\* Hämagglutinin

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)

Natriummonohydrogenphosphat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

Kaliumchlorid (KCl)

Wasser für Injektionszwecke

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion

50 Durchstechflaschen: Suspension (Antigen)

50 Durchstechflaschen: Emulsion (Adjuvans)

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).

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung

Vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die Suspension und die Emulsion sind vor der Anwendung zu mischen.

**8. VERFALLDATUM**

EXP:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/624/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION (ANTIGEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Suspension zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Arepanrix  
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

**2. WIRKSTOFF(E)**

Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das ein Antigen\* entsprechend 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin pro Dosis enthält

\*Antigen: A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:

Thiomersal

Natriumchlorid

Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Antigen-Suspension zur Injektion

50 Durchstechflaschen: Suspension

2,5 ml pro Durchstechflasche

Nach dem Mischen mit der Adjuvans-Emulsion: **10 Dosen** mit jeweils 0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung

Vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die Suspension ist ausschließlich mit der Adjuvans-Emulsion vor der Anwendung zu mischen.

**8. VERFALLDATUM**

EXP:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/624/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
PACKUNG MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION (ADJUVANS)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Arepanrix

**2. WIRKSTOFF(E)**

Inhalt: AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen (10,69 Milligramm), DL- $\alpha$ -Tocopherol (11,86 Milligramm) und Polysorbat 80 (4,86 Milligramm)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid

Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Adjuvans-Emulsion zur Injektion

25 Durchstechflaschen: Emulsion

2,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung

Vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die Emulsion ist ausschließlich mit der Antigen-Suspension vor der Anwendung zu mischen.

**8. VERFALLDATUM**

EXP:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/624/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT SUSPENSION**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Antigen-Suspension für Arepanrix  
Pandemischer Influenza-Impfstoff  
A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A)  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Mit der Adjuvans-Emulsion vor der Anwendung zu mischen.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:  
Nach dem Mischen: Innerhalb von 24 Stunden verwenden und nicht über 25°C lagern.  
Datum und Zeit des Vermischens:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2,5 ml  
Nach dem Mischen mit der Adjuvans-Emulsion: 10 Dosen mit jeweils 0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Lagerung bei 2°C bis 8°C. Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT EMULSION**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Adjuvans-Emulsion für Arepanrix  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Mit der Antigen-Suspension vor der Anwendung zu mischen.

**3. VERFALLDATUM**

EXP:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Lagerung bei 2°C bis 8°C. Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **Arepanrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion** Pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

**Aktuelle Informationen finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.**

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Arepanrix und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor Sie Arepanrix erhalten?
3. Wie wird Arepanrix angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Arepanrix aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. Was ist Arepanrix und wofür wird es angewendet?**

Arepanrix ist ein Impfstoff zur Vorbeugung der pandemischen Influenza (Virus-Grippe).

Eine pandemische Grippe ist eine Art der Influenza, die in Abständen von einigen Jahrzehnten auftritt. Sie breitet sich schnell über die ganze Welt aus. Die Symptome (Krankheitszeichen) einer pandemischen Grippe sind denen einer einfachen Grippe ähnlich, können aber schwerwiegender sein.

Wird einer Person der Impfstoff verabreicht, wird das Immunsystem (das körpereigene Abwehrsystem) einen eigenen Schutz (Antikörper) gegen die krankheitsverursachenden Viren aufbauen. Keiner der Inhaltsstoffe des Impfstoffes kann eine Grippe verursachen.

Wie bei jedem Impfstoff besteht die Möglichkeit, dass nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort aufgebaut wird.

#### **2. Was müssen Sie beachten, bevor Sie Arepanrix erhalten?**

##### **Arepanrix darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie zuvor schon einmal eine plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion auf irgendeinen Bestandteil von Arepanrix (diese sind am Ende der vorliegenden Packungsbeilage aufgelistet) oder auf irgendeine der folgenden Substanzen, die in Spuren vorhanden sein können, hatten: Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd oder Natriumdeoxycholat. Zeichen einer allergischen Reaktion können juckende Hautausschläge, Atemnot und Schwellung von Gesicht oder Zunge sein. In einer pandemischen Situation kann es angebracht sein, dass Sie den Impfstoff trotzdem erhalten, sofern für den Fall einer allergischen Reaktion eine geeignete medizinische Behandlung unverzüglich verfügbar ist.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor der Impfstoff angewendet wird.

### **Besondere Vorsicht vor Anwendung von Arepanrix ist erforderlich,**

- wenn Sie zuvor schon einmal eine allergische Reaktion, die nicht plötzlich und lebensbedrohlich war, auf irgendeinen Bestandteil dieses Impfstoffes, auf Thiomersal, auf Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd oder auf Natriumdeoxycholat hatten (siehe Abschnitt 6. Weitere Informationen),
- wenn Sie eine schwere Infektion mit Fieber (über 38°C) haben. Falls dies auf Sie zutrifft, wird die Impfung für gewöhnlich verschoben, bis Sie sich besser fühlen. Eine geringfügige Infektion wie z. B. eine Erkältung ist unproblematisch, Ihr Arzt wird Ihnen jedoch mitteilen, ob Sie mit Arepanrix geimpft werden können,
- wenn Sie ein geschwächtes Immunsystem haben (z. B. aufgrund einer immunsuppressiven Therapie wie bei einer Behandlung mit Kortikosteroiden oder bei einer Chemotherapie von Krebserkrankungen),
- wenn Sie Blutuntersuchungen zum Nachweis von bestimmten Virusinfektionen durchführen lassen. In den ersten paar Wochen nach der Impfung mit Arepanrix können die Testergebnisse nicht korrekt sein. Informieren Sie den Arzt, der bei Ihnen diese Blutuntersuchungen durchführen lässt, dass Sie vor kurzem eine Impfung mit Arepanrix erhalten haben.

In allen diesen Fällen, INFORMIEREN SIE IHREN ARZT ODER DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL, da eine Impfung nicht empfohlen sein kann oder verschoben werden muss.

Wenn Ihr Kind den Impfstoff erhält, sollten Sie wissen, dass die Nebenwirkungen nach der zweiten Dosis stärker sein können, insbesondere Fieber über 38°C. Daher wird empfohlen, nach jeder Dosis die Körpertemperatur zu überwachen und Maßnahmen zur Senkung des Fiebers einzuleiten (beispielsweise durch die Gabe von Paracetamol oder anderen Arzneimitteln, die das Fieber senken).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine verstärkte Blutungsneigung haben oder leicht Blutergüsse bekommen.

### **Bei Anwendung von Arepanrix mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie vor kurzem einen anderen Impfstoff verabreicht bekommen haben.

Arepanrix kann gleichzeitig mit saisonalen Influenza-Impfstoffen, die kein Adjuvans enthalten, gegeben werden.

Personen, die mit einem saisonalen Influenza-Impfstoff ohne Adjuvans geimpft worden sind, können Arepanrix nach einem Intervall von mindestens 3 Wochen erhalten.

Es gibt keine Informationen zur Verabreichung von Arepanrix mit anderen Impfstoffen und keine Informationen zur Verabreichung eines nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoffes mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes mit anderen als nicht-adjuvantierten saisonalen Influenza-Impfstoffen. Falls eine gleichzeitige Verabreichung jedoch nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe in gegenüberliegende Gliedmaßen injiziert werden. Sie sollten wissen, dass in diesem Fall die Nebenwirkungen heftiger sein können.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind/sein könnten oder planen, schwanger zu werden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie Arepanrix erhalten sollten. Der Impfstoff kann während der Stillzeit verabreicht werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige der im Abschnitt 4. "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" genannten Nebenwirkungen können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Arepanrix**

Dieser Impfstoff enthält Thiomersal als Konservierungsmittel. Möglicherweise kann bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Überempfindlichkeiten (Allergien) bekannt sind.

Dieser Impfstoff enthält pro Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg), d. h. er ist im Wesentlichen frei von Natrium und Kalium.

### **3. Wie wird Arepanrix angewendet?**

Ihr Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal wird den Impfstoff gemäß offiziellen Empfehlungen verabreichen.

Der Impfstoff wird in einen Muskel injiziert (üblicherweise in den Oberarm).

#### Erwachsene, einschließlich Ältere, und Kinder im Alter von über 10 Jahren

Eine Impfstoffdosis (0,5 ml) wird verabreicht.

Klinische Daten mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten, AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin eines H1N1-Stammes 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 im Alter von 6 Monaten bis 9 Jahren

Eine Impfstoffdosis (0,25 ml) wird verabreicht.

Wenn eine zweite Impfstoffdosis von 0,25 ml gegeben wird, sollte diese frühestens 3 Wochen nach der ersten Dosis verabreicht werden.

#### Kinder im Alter von unter 6 Monaten

Zurzeit wird eine Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Wenn Arepanrix als erste Impfdosis verabreicht wird, wird empfohlen, die Impfserie mit Arepanrix (und nicht mit einem anderen H1N1-Impfstoff) abzuschließen.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann Arepanrix Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nach der Impfung können allergische Reaktionen auftreten, die in seltenen Fällen zum Schock führen. Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Geimpften)
- Häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Geimpften)
- Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 von 1.000 Geimpften)
- Selten (betrifft 1 bis 10 von 10.000 Geimpften)
- Sehr selten (betrifft weniger als 1 von 10.000 Geimpften)

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Arepanrix (H5N1) bei Erwachsenen, einschließlich Älteren, beobachtet. In diesen klinischen Studien waren die meisten Nebenwirkungen mild und vorübergehend. Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen ähnlich denen von saisonalen Grippeimpfstoffen.

Diese Nebenwirkungen wurden mit ähnlichen Häufigkeiten auch in klinischen Studien mit einem ähnlichen H1N1-Impfstoff bei Erwachsenen, einschließlich Älteren, und bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren beobachtet, mit Ausnahme von Rötung (gelegentlich bei Erwachsenen und häufig bei Älteren) und Fieber (gelegentlich bei Erwachsenen und Älteren). Bei den Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren wurden gastrointestinale Symptome und Schüttelfrost häufiger berichtet. Bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren, die eine erste, halbe Erwachsenendosis eines ähnlichen H1N1-Impfstoffes erhalten hatten, waren die Nebenwirkungen ähnlich im Vergleich zu den bei Erwachsenen berichteten Nebenwirkungen, mit Ausnahme von Schüttelfrost, Schwitzen und gastrointestinalen Symptomen, die mit einer höheren Häufigkeit bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren berichtet wurden. Außerdem wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Appetitlosigkeit sehr häufig berichtet.

**Sehr häufig:**

- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Muskel- und Gelenkschmerzen

**Häufig:**

- Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle
- Fieber
- Schwitzen
- Schüttelfrost
- Durchfall, Übelkeit

**Gelegentlich:**

- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Blutergüsse, Verhärtung, Juckreiz oder Wärme
- Lymphknotenschwellungen in den Achseln
- Schwindel
- Generelles Unwohlsein
- Ungewöhnliche Schwäche
- Erbrechen, Bauchschmerzen, saures Aufstoßen
- Schlaflosigkeit
- Kribbeln und Taubheit an Händen und Füßen
- Kurzatmigkeit
- Brustschmerzen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Rücken- oder Nackenschmerzen, Muskelsteifheit, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Armen und Beinen

Bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten, die die Hälfte der Erwachsenendosis (0,25 ml) eines ähnlichen H1N1-Impfstoffes erhalten haben, waren Fieber und Reizbarkeit häufiger als bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren, die die Hälfte der Erwachsenendosis (0,25 ml) eines ähnlichen H5N1-Impfstoffes erhalten haben.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten, die zwei Dosen von 0,25 ml (die Hälfte der Dosis für Erwachsene) erhalten haben, waren die Nebenwirkungen nach der zweiten Dosis stärker. Insbesondere Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) trat sehr häufig auf.

Diese Nebenwirkungen klingen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Tagen nach der Impfung ohne Behandlung ab. Wenn sie bestehen bleiben, KONTAKTIEREN SIE IHREN ARZT.

Die folgenden Nebenwirkungen traten während der Anwendung nach der Markteinführung eines ähnlichen H1N1-Impfstoffes auf. Diese Nebenwirkungen können auch mit Arepanrix auftreten.

- Allergische Reaktionen, die zu einem gefährlichen Blutdruckabfall führen, der unbehandelt zu einem Schock führen kann. Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.
- Allgemeine Hautreaktionen einschließlich Gesichtsschwellung und Urtikaria (Nesselsucht)
- Fieberkrämpfe

Die folgenden Nebenwirkungen traten innerhalb von Tagen oder Wochen nach der Impfung mit den regelmäßig jedes Jahr verabreichten Grippeimpfstoffen auf. Diese Nebenwirkungen können auch mit Arepanrix auftreten.

**Selten:**

- Heftig stechende und pochende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
- Niedrige Blutplättchenzahl, die zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann

**Sehr selten:**

- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße, was zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenbeschwerden führen kann)
- Neurologische Erkrankungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung des Zentralnervensystems), Neuritis (Entzündung von Nerven) und eine Art von Lähmung bekannt als Guillain-Barré-Syndrom.

Informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## 5. Wie ist Arepanrix aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**Bevor der Impfstoff vermischt wird:**

Sie dürfen die Suspension und die Emulsion nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

**Nachdem der Impfstoff vermischt wurde:**

Nach dem Mischen den Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwenden und nicht über 25°C lagern.

Der Impfstoff darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie der Impfstoff zu entsorgen ist, wenn Sie ihn nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. Weitere Informationen

### Was Arepanrix enthält

- **Wirkstoff:**

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain (X-179A) 3,75 Mikrogramm\*\* pro Dosis (0,5 ml)

\*angezüchtet in Hühnereiern

\*\*angegeben in Mikrogramm Hämagglutinin

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

- **Adjuvans:**

Der Impfstoff enthält ein so genanntes Adjuvans (AS03), um eine bessere Immunantwort anzuregen. Dieses Adjuvans enthält Squalen (10,69 Milligramm), DL- $\alpha$ -Tocopherol (11,86 Milligramm) und Polysorbat 80 (4,86 Milligramm).

- **Sonstige Bestandteile:**

Die sonstigen Bestandteile sind: Thiomersal, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke

### Wie Arepanrix aussieht und Inhalt der Packung

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.

Vor der Anwendung müssen die beiden Komponenten vermischt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche Emulsion.

Eine Packung Arepanrix besteht aus:

- einer Packung mit 50 Durchstechflaschen mit jeweils 2,5 ml Suspension (Antigen)
- zwei Packungen mit 25 Durchstechflaschen mit jeweils 2,5 ml Emulsion (Adjuvans)

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408

#### **Magyarország**

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

Тел. + 359 2 953 10 34

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12  
grippeA@gsk.com

### **Ireland**

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

### **Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

### **Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
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 Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

### **Suomi/Finland**

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

**Lietuva**

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/YYYY}.**

Arepanrix 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 regelmäßig bewerten und falls erforderlich wird diese Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

---

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Arepanrix besteht aus zwei Behältnissen:

Suspension: Mehrdosenbehältnis, das das Antigen enthält.

Emulsion: Mehrdosenbehältnis, das 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 3. „Wie wird Arepanrix angewendet“).
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.

Der Impfstoff darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen