

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prepandrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion
Prä-pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (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/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCDC-RG2)
3,75 Mikrogramm**

* angezüchtet in Hühnereiern

** Hämagglutinin

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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Der Impfstoff enthält 5 Mikrogramm Thiomersal (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion.

Die Suspension ist eine farblose, leicht opaleszente Flüssigkeit.

Die Emulsion ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen den H5N1-Subtyp des Influenza-A-Virus.

Diese Indikation beruht auf Immunogenitätsdaten von gesunden Personen im Alter von über 18 Jahren, die zwei Dosen eines Impfstoffes mit Stämmen des H5N1-Subtyps erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Prepandrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene im Alter von über 18 Jahren:

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

Für eine maximale Wirksamkeit sollte eine zweite Impfdosis von 0,5 ml im Abstand von mindestens drei Wochen und bis zu 12 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Bestimmte Personen:

Basierend auf sehr wenigen Daten benötigen Erwachsene im Alter von über 80 Jahren möglicherweise die doppelte Dosis von Prepandrix an einem vereinbarten Termin und nochmals im Abstand von mindestens drei Wochen, um eine Immunantwort zu erzielen (siehe Abschnitt 5.1).

Die komplette Impfserie mit Prepandrix besteht aus zwei Dosen. Jedoch können Personen bei einer offiziell deklarierten Influenzapandemie eine Dosis Adjupanrix (anstelle von zwei Dosen, wenn zuvor nicht geimpft) erhalten, wenn sie zuvor mit einer oder zwei Dosen Prepandrix mit Hämagglutinin eines Stammes aus einem anderen Kluster des gleichen Subtyps wie das pandemische Influenza-Virus geimpft wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Prepandrix bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren und im Alter von 10 bis 17 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen sehr begrenzte Verträglichkeits- und Immunogenitätsdaten bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren nach der Verabreichung eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) sowie nach der Verabreichung der halben Dosis des selben Impfstoffes (d. h. 1,875 µg Hämagglutinin und die halbe Menge des Adjuvans AS03 in 0,25 ml) an Tag 0 und 21 vor. Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

Art der Anwendung

Prepandrix ist intramuskulär zu injizieren, vorzugsweise in den M. deltoideus oder in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (je nach Muskelmasse).

Wenn die doppelte Dosis verabreicht wird, sollten die beiden Injektionen in gegenüberliegende Gliedmaßen appliziert werden.

Hinweise zum Vermischen des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Frühere anaphylaktische (lebensbedrohliche) Reaktion auf einen der Bestandteile des Impfstoffes oder auf in Spuren enthaltene Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdeoxycholat). Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.1.

Die Impfung bei Personen, die an einer schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung oder an einer akuten Infektion leiden, sollte auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen Thiomersal oder Restbestandteile (Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat und Natriumdeoxycholat) sollte dieser Impfstoff nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Prepandrix darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Es gibt keine Daten zur subkutanen Verabreichung von Prepandrix. 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.

Es wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt (siehe Abschnitt 5.1).

Es kann als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Epidemiologische Studien in einigen europäischen Staaten bezüglich eines anderen AS03-adjuvantierten Impfstoffes (Pandemrix H1N1, hergestellt in derselben Herstellstätte wie Prepandrix) zeigten ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen. Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von bis zu 20 Jahren) zeigten diese Studien 1,4 bis 8 zusätzliche Fälle auf 100.000 geimpfte Personen. Verfügbare epidemiologische Daten bei Erwachsenen im Alter von über 20 Jahren zeigten ungefähr 1 zusätzlichen Fall auf 100.000 geimpfte Personen. Diese Daten deuten darauf hin, dass mit zunehmendem Alter der Geimpften bei der Impfung mit Pandemrix das übermäßige Risiko tendenziell zurückgeht. Es gibt derzeit keine Hinweise darauf, dass Prepandrix mit einem Risiko für Narkolepsie in Verbindung gebracht werden kann.

Kinder und Jugendliche

Klinische Daten von Kindern im Alter von unter 6 Jahren, die zwei Dosen eines H5N1-Impfstoffes zur Pandemievorsorge oder eines zoonotischen H5N1-Influenza-Impfstoffes erhalten haben, zeigen nach der Verabreichung der zweiten Dosis einen Anstieg der Häufigkeit von Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, axillär gemessen). Daher wird empfohlen, bei kleinen Kindern (im Alter von bis zu etwa 6 Jahren) nach der Impfung die Temperatur zu überprüfen und je nach klinischer Notwendigkeit Maßnahmen zu ergreifen, um das Fieber zu senken (wie z.B. durch Gabe fiebersenkender Medikamente).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Prepandrix mit anderen Impfstoffen vor. Falls die gleichzeitige Verabreichung eines anderen Impfstoffes in Erwägung gezogen wird, sollten die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden. Es ist zu beachten, dass Nebenwirkungen hierdurch verstärkt werden können.

Es wird möglicherweise bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie keine ausreichende Immunantwort erzielt.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind zurzeit keine Daten zur Anwendung von Prepandrix in der Schwangerschaft verfügbar.

Schwangere Frauen in jedem Schwangerschaftstrimester erhielten einen AS03-haltigen Impfstoff mit Hämagglutinin (HA) eines H1N1-Stammes. Es liegen zurzeit nur begrenzte Informationen zu Schwangerschaftsausgängen von schätzungsweise über 200.000 Frauen vor, die während der Schwangerschaft geimpft wurden. In einer prospektiven klinischen Studie gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Schwangerschaftsausgängen bei über 100 Schwangerschaften.

Tierexperimentelle Studien mit Prepandrix mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 zeigen keine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von schwangeren Frauen, die mit verschiedenen inaktivierten, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, weisen nicht auf Missbildungen oder fötale oder neonatale Toxizität hin.

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

Stillzeit

Prepandrix kann stillenden Frauen verabreicht werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien wurden die Nebenwirkungshäufigkeiten bei ungefähr 5.000 Probanden im Alter von 18 Jahren und älter untersucht, die Prepandrix mit mindestens 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren waren die am häufigsten nach der Impfung berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (76,6%), Muskelschmerzen (46,8%), Müdigkeit (43,6%), Kopfschmerzen (25,3%) und Gelenkschmerzen (13,5%).

Bei Personen im Alter von über 60 Jahren war die am häufigsten nach der Impfung berichtete Nebenwirkung Schmerzen an der Injektionsstelle (32,6%).

In klinischen Studien, in denen die Probanden (N=201) Prepandrix mit 3,75 Mikrogramm Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005 (H5N1) erhalten hatten, waren die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen mit den unten aufgeführten vergleichbar.

Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist wie folgt:

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

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 ($< 1/10.000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Lymphadenopathie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Parästhesie, Schläfrigkeit, Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Gastrointestinale Beschwerden (wie Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ekchymose an der Injektionsstelle, verstärktes Schwitzen

Gelegentlich: Pruritus, Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Verhärtung, Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Fieber, Müdigkeit

Häufig: Schüttelfrost, grippeähnliche Beschwerden, Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Wärme und Juckreiz)

Gelegentlich: Unwohlsein

Es liegen keine Daten zur Anwendung nach der Markteinführung von Prepandrix vor.

Während der Anwendung nach der Markteinführung von AS03-haltigen Impfstoffen mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1) wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie, allergische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Fieberkrämpfe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Angioödem, allgemeine Hautreaktionen, Urtikaria

Während der Anwendung nach der Markteinführung von inter pandemischen (saisonalen), trivalenten Impfstoffen wurden außerdem folgende Nebenwirkungen berichtet:

Selten:

Neuralgie, vorübergehende Thrombozytopenie.

Sehr selten:

Vaskulitis mit vorübergehend renaler Beteiligung.

Neurologische Erkrankungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie (D-H5N1-009) wurde die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren untersucht, die entweder zwei Erwachsenen Dosen (d.h. 0,5 ml) oder zwei halbe Erwachsenen Dosen (d.h. 0,25 ml) eines H5N1-Impfstoffes zur Pandemievorsorge (mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004, hergestellt in Dresden, Deutschland) im Abstand von 21 Tagen erhalten hatten.

Es wurden nach jeder Dosis Unterschiede in der Häufigkeit bei den abgefragten lokalen und allgemeinen Nebenwirkungen zwischen der halben Erwachsenen Dosis und der Erwachsenen Dosis beobachtet. Die Rate an allgemeinen Nebenwirkungen zeigte sich nach Verabreichung der zweiten Erwachsenen Dosis und der zweiten halben Erwachsenen Dosis erhöht. Dies betraf vor allem das Auftreten von Fieber bei unter 6-Jährigen. Kein Unterschied in der Reaktogenität zeigte sich bei den lokalen Nebenwirkungen. Die Häufigkeit pro Dosis der Nebenwirkungen war wie folgt:

Nebenwirkungen	3 bis 5 Jahre		6 bis 9 Jahre	
	Halbe Erwachsenen-dosis	Erwachsenen-dosis	Halbe Erwachsenen-dosis	Erwachsenen-dosis
Verhärtung	9,9%	19,6%	12,0%	12,2%
Schmerzen	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Rötung	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Schwellung	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Fieber (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Fieber (>39°C)				
- Häufigkeit pro Dosis	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Häufigkeit pro Person	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Schläfrigkeit	7,9%	13,4%	NA	NA
Reizbarkeit	7,9%	18,6%	NA	NA
Appetitlosigkeit	6,9%	16,5%	NA	NA
Schüttelfrost	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

NA = nicht verfügbar

In anderen klinischen Studien, in denen Kinder im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren Prepandrix erhalten haben, wurden bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren Anstiege in den Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen (einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Fieber) nach der Verabreichung der zweiten Dosis beobachtet.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In einer klinischen Studie (Q-Pan-H5N1-001) mit 140 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren, in der zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005 an Tag 0 und 21 verabreicht wurden, waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten wie folgt:

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

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) vor und nach der Impfung.

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

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

Verabreichung eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie (D-Pan-H5N1-009) erhielten Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren zwei Dosen von entweder einer ganzen (0,5 ml) oder einer halben Dosierung (0,25 ml) des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21. An Tag 42 waren die Anti-HA-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004
--------------------	--

	3 bis 5 Jahre		6 bis 9 Jahre	
	Halbe Dosis N = 49	Ganze Dosis N = 44	Halbe Dosis N = 43	Ganze Dosis N = 43
Seroprotektionsrate ¹	95,9%	100%	100%	100%
Serokonversionsrate ²	95,9%	100%	100%	100%
Serokonversionsfaktor ³	78,5	191,3	108,1	176,7

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) vor und nach der Impfung.

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

Bei den Probanden der Studie D-Pan-H5N1-009 wurde die Persistenz der Immunantwort nachverfolgt. Die Seroprotektionsraten waren 6, 12 und 24 Monate nach der Impfung wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004 3 bis 5 Jahre					
	6 Monate nach der Impfung		12 Monate nach der Impfung		24 Monate nach der Impfung	
	Halbe Dosis (N=50)	Ganze Dosis (N=29)	Halbe Dosis (N=47)	Ganze Dosis (N=27)	Halbe Dosis (N=27)	Ganze Dosis (N=26)
Seroprotektionsrate ¹	56,0%	82,8%	28,3%	48,1%	38,3%	73,1%

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

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004 6 bis 9 Jahre					
	6 Monate nach der Impfung		12 Monate nach der Impfung		24 Monate nach der Impfung	
	Halbe Dosis (N=44)	Ganze Dosis (N=41)	Halbe Dosis (N=37)	Ganze Dosis (N=35)	Halbe Dosis (N=37)	Ganze Dosis (N=34)
Seroprotektionsrate ¹	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

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

An Tag 42 und nach 6, 12 und 24 Monaten waren die neutralisierenden Antikörperantworten wie folgt:

Neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004 3 bis 5 Jahre				
	21 Tage nach der 2. Dosis		6 Monate nach der Impfung	12 Monate nach der Impfung	24 Monate nach der Impfung
	Halbe Dosis N=47	Ganze Dosis N=42	Halbe Dosis N=49	Halbe Dosis N=47	Halbe Dosis N=47
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5
Serokonversionsrate ²	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	93,6%	95,7%

¹geometrischer Mitteltiter;

²4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum;

³% an Probanden, die einen neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von mindestens 1:80 erreicht hatten.

Neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004				
	6 bis 9 Jahre				
	21 Tage nach der 2. Dosis		6 Monate nach der Impfung	12 Monate nach der Impfung	24 Monate nach der Impfung
	Halbe Dosis N=42	Ganze Dosis N=42	Halbe Dosis N=40	Halbe Dosis N=36	Halbe Dosis N=38
GMT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Serokonversionsrate ²	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%
≥1:80 ³	100%	100%	100%	86,1%	97,4%

¹geometrischer Mittelwert;

²4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum;

³% an Probanden, die einen neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von mindestens 1:80 erreicht hatten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Prepandrix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Influenza-Infektionen, die durch einen in diesem Impfstoff enthaltenen oder verwandten Influenza-Stamm verursacht werden, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Kreuzreaktive Immunantwort, die durch einen AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005 (H5N1) hervorgerufen wird

Nach zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005, die an Tag 0 und 21 an 140 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren verabreicht wurden, waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten gegen A/Vietnam/1194/2004 wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004	
	Tag 21 N=140	Tag 42 N=140
Seroprotektionsrate ¹	15%	59,3%
Serokonversionsrate ²	12,1%	56,4%
Serokonversionsfaktor ³	1,7	6,1

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

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

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

An Tag 180 betrug die Seroprotektionsrate 13%.

Ein 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum gegen A/Vietnam wurde bei 49% der Geimpften 21 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis, bei 67,3% der Geimpften 21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis und bei 44,9% der Geimpften 6 Monate nach Verabreichung der zweiten Dosis beobachtet.

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

Bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren bzw. 6 bis 9 Jahren, die zwei Dosen von entweder einer ganzen oder einer halben Dosierung des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten, war die Anti-HA-Antikörperantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005 an Tag 42 wie folgt:

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

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 Mitteliter (GMT) vor und nach der Impfung.

Bei den Probanden der Studie D-Pan-H5N1-009 wurde die Persistenz der Immunantwort nachverfolgt. Die Seroprotektionsraten waren 6, 12 und 24 Monate nach der Impfung wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005					
	3 bis 5 Jahre					
	Monat 6		Monat 12		Monat 24	
	Halbe Dosis N=49	Ganze Dosis N=27	Halbe Dosis N=47	Ganze Dosis N=27	Halbe Dosis N=47	Ganze Dosis N=26
Seroprotektionsrate ¹	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

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

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005					
	6 bis 9 Jahre					
	Monat 6		Monat 12		Monat 24	
	Halbe Dosis N=42	Ganze Dosis N=34	Halbe Dosis N=36	Ganze Dosis N=35	Halbe Dosis N=37	Ganze Dosis N=34
Seroprotektionsrate ¹	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

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

Außerdem blieb in der Gruppe der Kinder, die die halbe Dosis des Impfstoffes erhalten hatten, der Anteil an Personen mit neutralisierendem Antikörpertiter über 1:80 bis zu 24 Monate nach der ersten Dosis hoch. Die neutralisierenden Antikörperantworten waren wie folgt:

Neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005							
	3 bis 5 Jahre				6 bis 9 Jahre			
	Tag 42 N=46	Monat 6 N=48	Monat 12 N=47	Monat 24 N=47	Tag 42 N=42	Monat 6 N=40	Monat 12 N=35	Monat 24 N=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Seropositivitätsrate ²	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
$\geq 1:80$ ³	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

¹geometrischer Mitteliter;

²% an Probanden mit einem Titer von $\geq 1:28$;

³% an Probanden, die einen neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von mindestens 1:80 erreicht hatten.

Alternative Impfschemata

In der Studie D-Pan-H5N1-012 wurde ein erweitertes Dosierungsintervall untersucht. Eine Gruppe von Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren erhielt zwei Dosen Prepandrix mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 im Abstand von 6 Monaten oder 12 Monaten. Bei den Geimpften, die den Impfstoff im Abstand von 6 Monaten erhalten hatten, waren 21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis die Seroprotektionsrate 89,6% bzw. die Ansprechrage auf die Impfung gegen den Stamm A/Vietnam/1194/2004 95,7%. Bei den Geimpften, die den Impfstoff im Abstand von 12 Monaten erhalten hatten, waren 21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis die Seroprotektionsrate 92,0% bzw. die Ansprechrage auf die Impfung 100%.

In dieser Studie wurde auch die kreuzreaktive Immunantwort gegen den Stamm A/Indonesia/05/2005 beobachtet. Bei den Geimpften, die den Impfstoff im Abstand von 6 Monaten erhalten hatten, waren 21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis die Seroprotektionsrate 83,3% bzw. die Ansprechrage auf die Impfung 100%. Bei den Geimpften, die den Impfstoff im Abstand von 12 Monaten erhalten hatten, waren 21 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis die Seroprotektionsrate 84,0% bzw. die Ansprechrage auf die Impfung 100%.

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

In einer klinischen Studie (D-Pan-H5N1-012) erhielten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin entweder vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 oder vom Stamm A/Indonesia/05/2005, nachdem sie 6 Monate zuvor eine oder zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 oder an Tag 9 und 21 zur Grundimmunisierung erhalten hatten. Die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten waren wie folgt:

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

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

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

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

Unabhängig davon, ob 6 Monate zuvor eine oder zwei Dosen zur Grundimmunisierung verabreicht wurden, betrug die Seroprotektionsrate gegen A/Indonesia $>80\%$ nach einer Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004. Die Seroprotektionsrate gegen A/Vietnam war $> 90\%$ nach einer Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005. Alle Probanden erreichten

einen neutralisierenden Antikörpertiter von mindestens 1:80 gegen jeden der beiden Stämme, unabhängig vom Hämagglutinin-Typ im Impfstoff und der zuvor verabreichten Anzahl an Dosen.

In einer anderen klinischen Studie (D-Pan-H5N1-015) erhielten 39 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005, nachdem sie 14 Monate zuvor zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 und 21 erhalten hatten. Die Seroprotektionsrate gegen A/Indonesien betrug 21 Tage nach der Booster-Impfung 92% und 69,2% an Tag 180.

In einer weiteren klinischen Studie (D-Pan-H5N1-038) erhielten 387 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005, nachdem sie 36 Monate zuvor zwei Dosen eines Impfstoffes mit A/Vietnam/1194/2004 erhalten hatten. 21 Tage nach der Booster-Impfung betrug die Seroprotektionsrate gegen A/Indonesien 100%, die Booster-Serokonversionsrate 99,7% und der Boosterfaktor 123,8.

Weitere Informationen

Die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)- und neutralisierende Antikörperantworten gegen A/Indonesien/05/2005, die durch einen AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin von diesem selben Stamm hervorgerufen wurden, waren mit den Immunantworten gegen A/Vietnam/1194/2004, die durch einen AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin von diesem selben Stamm erreicht wurden, vergleichbar. Daher werden die Daten, die mit dem AS03-adjuvantierten Impfstoff mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 erhalten wurden, auch für die Anwendung des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/05/2005 als relevant erachtet.

In klinischen Studien, in denen die Immunogenität des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bei Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht wurde, waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004				
	Impfschema: 0, 21 Tage (D-Pan-H5N1-002)		Impfschema: 0, 6 Monate (D-Pan-H5N1-012)		
	21 Tage nach der 1. Dosis N=925	21 Tage nach der 2. Dosis N=924	21 Tage nach der 1. Dosis N=55	7 Tage nach der 2. Dosis N=47	21 Tage nach der 2. Dosis N=48
Seroprotektionsrate ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversionsrate ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Serokonversionsfaktor ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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 Mittel titer (GMT) vor und nach der Impfung.

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

Bei den Probanden der Studie D-Pan-H5N1-002 wurde die Persistenz der Immunantwort nachverfolgt. Die Seroprotektionsraten waren 6, 12, 24 und 36 Monate nach der ersten Dosis wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004
--------------------	--

	6 Monate nach der ersten Dosis N=256	12 Monate nach der ersten Dosis N=559	24 Monate nach der ersten Dosis N=411	36 Monate nach der ersten Dosis N=387
Seroprotektionsrate ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

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

In einer anderen klinischen Studie (D-Pan-H5N1-010) erhielten 297 Probanden im Alter von über 60 Jahren (stratifiziert in Altersbereiche von 61-70 Jahre, 71-80 Jahre und über 80 Jahre) entweder eine einzelne oder die doppelte Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) an Tag 0 und 21. An Tag 42 waren die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten wie folgt:

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

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 Mittel (GMT) vor und nach der Impfung.

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

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

Bei den Probanden der Studie D-Pan-H5N1-010 wurde die Persistenz der Immunantwort nachverfolgt. Die Seroprotektionsraten waren 6, 12 und 24 Monate nach der Impfung wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004					
	6 Monate nach der Impfung		12 Monate nach der Impfung		24 Monate nach der Impfung	
	Einzel- dosis (N=140)	Doppelte Dosis (N=131)	Einzel- dosis (N=86)	Doppelte Dosis (N=81)	Einzel- dosis (N=86)	Doppelte Dosis (N=81)
Seroprotektionsrate ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

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

Außerdem hatten 44,8% bzw. 56,1% der Probanden in den jeweiligen Dosierungsgruppen einen 4-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von Tag 0 bis Tag 42. 96,6% bzw. 100% der Probanden hatten einen Titer von mindestens 1:80 an Tag 42.

12 bzw. 24 Monate nach der Impfung waren die neutralisierenden Antikörperantworten wie folgt:

Neutralisierende Antikörper im Serum	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004			
	12 Monate nach der Impfung		24 Monate nach der Impfung	
	Einzeldosis N=51	Doppelte Dosis N=54	Einzeldosis N=49	Doppelte Dosis N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonversionsrate ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
≥1:80 ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ geometrischer Mittelwert;

² 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum;

³ % an Probanden, die einen neutralisierenden Antikörpertiter im Serum von mindestens 1:80 erreicht hatten.

Informationen aus nicht-klinischen Studien

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei Einzel- und wiederholter Gabe, zur lokalen Verträglichkeit, zur weiblichen Fertilität sowie zur embryo-fetalen und postnatalen Toxizität (bis zum Ende der Stillzeit) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Studien zur Reproduktionstoxizität wurden mit Prepandrix mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Suspension:

Polysorbat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchlorid (NaCl)
Natriummonohydrogenphosphat (Na₂HPO₄)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)
Kaliumchlorid (KCl)
Magnesiumchlorid (MgCl₂)
Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit Emulsion:

Natriumchlorid (NaCl)
Natriummonohydrogenphosphat (Na₂HPO₄)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)
Kaliumchlorid (KCl)
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nach dem Vermischen 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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Vermischen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Prepandrix 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 (d.h. für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen). Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt werden und ist per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
2. Der Impfstoff wird vermischt indem der gesamte Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem Adjuvans mittels einer 5-ml-Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit dem Antigen gegeben wird. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer 23-G-Nadel zu versehen. Sollte diese Nadelgröße jedoch nicht verfügbar sein, kann eine 21-G-Nadel verwendet werden. Die Durchstechflasche mit dem Adjuvans sollte in umgedrehter Position gehalten werden, damit der gesamte Inhalt entnommen werden kann.
3. Nach dem Hinzufügen des Adjuvans zum Antigen sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige, flüssige Emulsion. Falls Veränderungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
4. Nach dem Vermischen ist das Volumen in der Durchstechflasche mit Prepandrix mindestens 5 ml. Der Impfstoff ist entsprechend der Dosierungsempfehlungen zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).
5. Vor jeder Verabreichung ist die Durchstechflasche zu schütteln und per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml wird mit einer 1-ml-Spritze zur Injektion entnommen und intramuskulär verabreicht. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer Nadelgröße von nicht mehr als 23-G zu versehen.
7. Nach dem Vermischen muss der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Der vermischte Impfstoff kann entweder im Kühlschrank (2°C - 8°C) oder bei Raumtemperatur nicht über 25°C gelagert werden. Falls der vermischte Impfstoff im Kühlschrank gelagert wird, sollte er vor der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben (d.h. für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/453/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Mai 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

GlaxoSmithKline Biologicals
Niederlassung von SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstraße 40
D-01069 Dresden
Deutschland

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 ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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 BESTEHEND AUS 1 PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION UND 2 PACKUNGEN MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prepandrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion
Prä-pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

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

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

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCDC-RG2)
3,75 Mikrogramm *

AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen, DL- α -Tocopherol und Polysorbat 80

* Hämagglutinin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Polysorbat 80
Octoxynol 10
Thiomersal
Natriumchlorid (NaCl)
Natriummonohydrogenphosphat (Na_2HPO_4)
Kaliumdihydrogenphosphat ($\text{K}_2\text{H}_2\text{PO}_4$)
Kaliumchlorid (KCl)
Magnesiumchlorid (MgCl_2)
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** mit jeweils 0,5 ml Impfstoff.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Vor Gebrauch schütteln.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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

Verwendbar bis/EXP:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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/1/08/453/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B./Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suspension zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Prepandrix
Prä-pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

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

*Antigen: A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCDC-RG2)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Polysorbat 80

Octoxynol 10

Thiomersal

Natriumchlorid

Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Magnesiumchlorid

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 UNZUGÄNGLICH 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

Verwendbar bis/EXP:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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/1/08/453/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B./Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**PACKUNG MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Prepandrix

2. WIRKSTOFF(E)

Inhalt: AS03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen (10,69 Milligramm), DL- α -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 UNZUGÄNGLICH 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

Verwendbar bis/EXP:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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/1/08/453/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B./Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT SUSPENSION****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Antigen-Suspension für Prepandrix
A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCDC-RG2)
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Mit der Adjuvans-Emulsion vor der Anwendung zu mischen.

3. VERFALLDATUM

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

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B./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 Prepandrix
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Mit der Antigen-Suspension vor der Anwendung zu mischen.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis/EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B./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.

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Prepandrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion

Prä-pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Spaltvirus, inaktiviert, adjuvantiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- 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.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Prepandrix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Prepandrix erhalten?
3. Wie ist Prepandrix anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Prepandrix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Prepandrix und wofür wird es angewendet?

Was Prepandrix ist und wofür es angewendet wird

Prepandrix ist ein Impfstoff, der bei Erwachsenen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr angewendet wird. Es ist vorgesehen, den Impfstoff vor Ausbruch oder während der nächsten Influenza- (Grippe-) Pandemie zu verabreichen, um der Grippe vorzubeugen, die durch den H5N1-Typ des Virus verursacht wird.

Eine pandemische Grippe ist eine Art der Influenza, die in Abständen von weniger als 10 Jahren bis zu mehreren Jahrzehnten auftritt. Sie breitet sich schnell über die ganze Welt aus. Die Krankheitszeichen einer pandemischen Grippe sind denen einer einfachen Grippe ähnlich, können aber schwerwiegender sein.

Wie Prepandrix wirkt

Wird einer Person der Impfstoff verabreicht, baut das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) einen eigenen Schutz (Antikörper) gegen die krankheitsverursachenden Viren auf. 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 sollten Sie beachten, bevor Sie Prepandrix erhalten?

Prepandrix darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie schon einmal eine plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion auf einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Impfstoffes gezeigt haben oder auf etwas sonstiges, das in Spuren vorhanden sein kann, wie Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat (Antibiotikum) oder Natriumdeoxycholat. Eine allergische Reaktion kann sich durch juckenden Hautausschlag, Atemnot und Schwellung des Gesichts oder der Zunge äußern.

- wenn Sie eine schwere Infektion mit Fieber (über 38°C) haben. Falls dies auf Sie zutrifft, wird die Impfung verschoben, bis Sie wieder gesund sind. Ein leichter Infekt wie z.B. eine Erkältung dürfte unproblematisch sein. Ihr Arzt wird Ihnen jedoch mitteilen, ob Sie mit Prepandrix geimpft werden können.

Prepandrix darf nicht angewendet werden, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie mit Prepandrix geimpft werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Prepandrix erhalten,

- wenn Sie schon einmal eine allergische Reaktion, die nicht plötzlich und lebensbedrohlich war, auf einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Impfstoffes oder auf Thiomersal, auf Eier- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamicinsulfat (Antibiotikum) oder auf Natriumdeoxycholat gezeigt haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Immunsystem haben, da dann die Immunantwort auf die Impfung abgeschwächt sein kann.
- wenn Sie Blutuntersuchungen zum Nachweis von bestimmten Virusinfektionen durchführen lassen. In den ersten paar Wochen nach der Impfung mit Prepandrix können die Testergebnisse nicht korrekt sein. Informieren Sie den Arzt, der bei Ihnen diese Blutuntersuchungen durchführen lässt, dass Sie vor kurzem eine Impfung mit Prepandrix erhalten haben.
- wenn Sie eine verstärkte Blutungsneigung haben oder leicht Blutergüsse bekommen.

Nach oder sogar vor einer Nadelinjektion kann es zu einer Ohnmacht kommen. Informieren Sie daher den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion schon einmal ohnmächtig geworden sind.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie mit Prepandrix geimpft werden, da eine Impfung nicht empfohlen sein kann oder verschoben werden muss.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Prepandrix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden oder wenn Sie kürzlich einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal insbesondere dann, wenn Sie unter einer Behandlung stehen, die das Immunsystem beeinflusst (wie bei einer Behandlung mit Kortikosteroiden oder bei einer Chemotherapie von Krebserkrankungen). Prepandrix kann trotzdem angewendet werden, jedoch ist es möglich, dass die Immunantwort schwach ist.

Es ist nicht vorgesehen, dass Prepandrix gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht wird. Falls eine gleichzeitige Verabreichung jedoch notwendig ist, wird der andere Impfstoff in den anderen Arm injiziert. Jegliche Nebenwirkungen, die auftreten, können dann schwerwiegender sein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Prepandrix erhalten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der im Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ genannten Nebenwirkungen können einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Gebrauch von Werkzeugen oder zum Bedienen von Maschinen haben. Sie sollten daher abwarten, wie Prepandrix Sie beeinflusst, bevor Sie eine dieser Tätigkeiten aufnehmen.

Prepandrix enthält Thiomersal

Prepandrix enthält Thiomersal als Konservierungsmittel. Möglicherweise kann bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schon einmal eine allergische Reaktion gezeigt haben.

Prepandrix enthält Natrium und Kalium

Prepandrix enthält pro Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg). Es ist im Wesentlichen frei von Natrium und Kalium.

3. Wie ist Prepandrix anzuwenden?

- Erwachsene im Alter von über 18 Jahren: Sie erhalten zwei Dosen von Prepandrix. Die zweite Dosis sollte im Abstand von mindestens drei Wochen und bis zu 12 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.
- Erwachsene im Alter von über 80 Jahren: Sie können zwei doppelte Dosen von Prepandrix erhalten. Die ersten beiden Dosen sollten zu dem vereinbarten Termin verabreicht werden und die zwei folgenden Dosen sollten vorzugsweise drei Wochen später verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

In einer klinischen Studie erhielten Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren entweder zwei Erwachsenen Dosen (0,5 ml) oder zwei halbe Erwachsenen Dosen (0,25 ml) eines ähnlichen Impfstoffes, der den Stamm A/Vietnam/1194/2004 enthielt. Ihr Arzt wird die geeignete Dosierung für Ihr Kind auswählen.

Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Prepandrix verabreichen.

- Prepandrix wird als Injektion in einen Muskel verabreicht.
- Dies erfolgt üblicherweise in den Oberarm.
- Für die doppelte Dosis werden die beiden Einzeldosen in beide Arme verabreicht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Impfstoffes haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, die dazu führen können, dass Ihr Blutdruck gefährlich abfällt. Wenn dies nicht behandelt wird, kann es zu einem Schock kommen. Ihre Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Verhärtung an der Injektionsstelle
- Fieber
- Muskel- und Gelenkschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen

- Wärme, Juckreiz oder Bluterguss an der Injektionsstelle
- Verstärktes Schwitzen, Schüttelfrost, grippeähnliche Beschwerden
- Lymphknotenschwellung an Hals, Achsel oder Leiste

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen

- Kribbeln oder Taubheitsgefühl an Händen und Füßen
- Schwindel
- Schläfrigkeit
- Schlaflosigkeit
- Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit
- Juckreiz, Hautausschlag
- Unwohlsein

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

In einer klinischen Studie erhielten Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren entweder zwei Erwachsenen Dosen (0,5 ml) oder zwei halbe Erwachsenen Dosen (0,25 ml) eines ähnlichen Impfstoffes mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004. Die Nebenwirkungshäufigkeiten waren in der Gruppe der Kinder niedriger, die die halbe Erwachsenen Dosis erhalten hatten. Es gab, unabhängig davon, ob die Kinder eine halbe Erwachsenen Dosis oder eine Erwachsenen Dosis erhalten hatten, keinen Anstieg der Nebenwirkungshäufigkeiten nach der zweiten Dosis, mit Ausnahme von einigen Nebenwirkungen, die nach der zweiten Dosis häufiger waren, insbesondere hinsichtlich der Häufigkeiten von Fieber bei den unter 6-jährigen Kindern.

In anderen klinischen Studien, in denen Kinder im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren Prepandrix erhalten haben, wurden bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren Anstiege in den Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen (einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Fieber) nach der Verabreichung der zweiten Dosis beobachtet.

Folgende Nebenwirkungen traten mit AS03-haltigen H1N1-Impfstoffen auf. Sie können auch mit Prepandrix auftreten. Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:

- Allergische Reaktionen, die zu einem gefährlichen Blutdruckabfall führen. Wenn dies nicht behandelt wird, kann es zu einem Schock kommen. Ihre Ärzte wissen, dass dies möglich ist, und haben für solche Fälle die Mittel für eine Notfallbehandlung bereitstehen.
- Krampfanfälle
- Allgemeine Hautreaktionen einschließlich Urtikaria (Nesselsucht)

Folgende Nebenwirkungen traten innerhalb von Tagen oder Wochen nach der Impfung mit den regelmäßig jedes Jahr verabreichten Grippeimpfstoffen auf. Diese Nebenwirkungen können auch mit Prepandrix auftreten. Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Geimpften betreffen

- Probleme mit Ihrem Gehirn und Ihren Nerven wie Entzündung des Zentralnervensystems (Enzephalomyelitis), Nervenentzündung (Neuritis) oder eine Art von Lähmung bekannt als „Guillain-Barré-Syndrom“.
- Entzündung von Blutgefäßen (Vaskulitis), die zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenbeschwerden führen kann.

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Geimpften betreffen

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Prepandrix aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Bevor der Impfstoff vermischt wird:

Sie dürfen die Suspension und die Emulsion nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen 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 Vermischen den Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwenden und nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Prepandrix enthält

- **Wirkstoff:**

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

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von PR8-IBCDC-RG2)
3,75 Mikrogramm** pro Dosis (0,5 ml)

*angezüchtet in Hühnereiern

**angegeben in Mikrogramm Hämagglutinin

- **Adjuvans:**

Der Impfstoff enthält ein so genanntes Adjuvans AS03. Dieses Adjuvans enthält Squalen (10,69 Milligramm), DL- α -Tocopherol (11,86 Milligramm) und Polysorbat 80 (4,86 Milligramm).

Adjuvanzen werden eingesetzt, um die Immunantwort des Körpers auf den Impfstoff zu verbessern.

- **Sonstige Bestandteile:**

Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 80, Octoxynol 10, Thiomersal, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid und Wasser für Injektionszwecke

Wie Prepandrix aussieht und Inhalt der Packung

Die Suspension ist eine farblose, leicht opaleszente Flüssigkeit.

Die Emulsion ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige Flüssigkeit.

Bevor der Impfstoff verabreicht wird, werden die beiden Komponenten miteinander vermischt. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige, flüssige Emulsion.

Eine Packung Prepandrix 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 Sie weitere Informationen über diesen Impfstoff wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptia.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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Prepandrix 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 (d.h. für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen). Jede Durchstechflasche sollte geschüttelt werden und ist per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
2. Der Impfstoff wird vermischt indem der gesamte Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem Adjuvans mittels einer 5-ml-Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit dem Antigen gegeben wird. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer 23-G-Nadel zu versehen. Sollte diese Nadelgröße jedoch nicht verfügbar sein, kann eine 21-G-Nadel verwendet werden. Die Durchstechflasche mit dem Adjuvans sollte in umgedrehter Position gehalten werden, damit der gesamte Inhalt entnommen werden kann.
3. Nach dem Hinzufügen des Adjuvans zum Antigen sollte die Mischung gut geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weißliche bis gelbliche, homogene, milchige, flüssige Emulsion. Falls Veränderungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
4. Nach dem Vermischen ist das Volumen in der Durchstechflasche mit Prepandrix mindestens 5 ml. Der Impfstoff ist entsprechend der Dosierungsempfehlungen zu verabreichen (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Prepandrix anzuwenden?“).
5. Vor jeder Verabreichung ist die Durchstechflasche zu schütteln und per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen (einschließlich Gummipartikel von den Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml wird mit einer 1-ml-Spritze zur Injektion entnommen und intramuskulär verabreicht. Es wird empfohlen, die Spritze mit einer Nadelgröße von nicht mehr als 23-G zu versehen.
7. Nach dem Vermischen muss der Impfstoff innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Der vermischte Impfstoff kann entweder im Kühlschrank (2°C - 8°C) oder bei Raumtemperatur nicht über 25°C gelagert werden. Falls der vermischte Impfstoff im Kühlschrank gelagert wird, sollte er vor der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben (d.h. für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks stehen).

Der Impfstoff darf nicht intravasal verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.