

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adjupanrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion
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/VietNam/1194/2004 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von NIBRG-14)
3,75 Mikrogramm**

* angezüchtet in Hühnereiern

** Hämagglutinin (HA)

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

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

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

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

Prophylaxe der Influenza im Falle einer offiziell erklärten pandemischen Situation.

Die Anwendung von Adjupanrix 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.

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

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 6 bis unter 36 Monaten:

1 Dosis von 0,125 ml (entspricht einem Viertel der Dosis für Erwachsene pro Injektion) an einem vereinbarten Termin.

Für eine maximale Wirksamkeit eine zweite Impfdosis von 0,125 ml im Abstand von mindestens drei Wochen nach der ersten Dosis.

Kinder und Jugendliche im Alter von 36 Monaten bis unter 18 Jahren:

1 Dosis von 0,25 ml (entspricht der Hälfte der Dosis für Erwachsene pro Injektion) an einem vereinbarten Termin.

Für eine maximale Wirksamkeit eine zweite Impfdosis von 0,25 ml im Abstand von mindestens drei Wochen nach der ersten Dosis.

Kinder im Alter von unter 6 Monaten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adjupanrix bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Adjupanrix ist intramuskulär zu injizieren.

Wenn die doppelte Dosis verabreicht wird, sollten die beiden Injektionen in gegenüberliegende Gliedmaßen appliziert werden, vorzugsweise in den M. deltoideus oder in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (je nach Muskelmasse).

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). In einer pandemischen Situation kann es auch in solchen Fällen angebracht sein, den Impfstoff anzuwenden, sofern die Voraussetzungen für eine unverzügliche Wiederbelebung gegeben sind. Siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

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.

Gleichzeitige Erkrankung

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

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Adjupanrix darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Es gibt keine Daten zur subkutanen Verabreichung von Adjupanrix. 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.

Schutz

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).

Synkope

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.

Narkolepsie

Epidemiologische Studien in einigen europäischen Staaten bezüglich eines anderen AS03-adjuvantierten Impfstoffes (Pandemrix H1N1, hergestellt in derselben Herstellstätte wie Adjupanrix) 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. In klinischen Studien mit Adjupanrix wurde keine Narkolepsie beobachtet. Klinische Studien sind jedoch nicht darauf ausgelegt, sehr seltene unerwünschte Ereignisse mit so niedrigen Inzidenzraten wie Narkolepsie ($\approx 1,1/100.000$ Personenjahre) zu erkennen.

Kinder und Jugendliche

Klinische Daten von Kindern im Alter von unter 6 Jahren, die zwei Dosen eines H5N1-Influenza-Impfstoffes zur Pandemievorsorge erhalten haben, zeigen nach der Verabreichung der zweiten Dosis einen Anstieg der Häufigkeit von Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, axillar 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).

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Adjuvanrix 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 Adjuvanrix 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 Adjuvanrix 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 Adjuvanrix in der Schwangerschaft kann, wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, unter Berücksichtigung der offiziellen Empfehlungen in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Adjuvanrix 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 folgenden Nebenwirkungshäufigkeiten bei ungefähr 5.000 Probanden im Alter von 18 Jahren und älter untersucht, die Formulierungen des H5N1-Impfstoffes vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) mit mindestens 3,75 Mikrogramm HA/AS03 erhalten hatten.

In zwei klinischen Studien wurden die Nebenwirkungshäufigkeiten bei etwa 824 Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren untersucht, die die Hälfte der Erwachsenenendosis, 0,25 ml, vom Stamm A/Indonesia/05/2005 (H5N1) mit mindestens 1,9 Mikrogramm HA/AS03 erhielten.

In drei klinischen Studien wurden die Nebenwirkungshäufigkeiten bei etwa 437 Kindern im Alter von 6 bis unter 36 Monaten untersucht, die entweder die Hälfte der Erwachsenenendosis, 0,25 ml, (n = 400) oder ein Viertel der Erwachsenenendosis, 0,125 ml, (n = 37) erhielten.

Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist wie folgt:

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erwachsene

Die folgenden Nebenwirkungen pro Dosis wurden berichtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Gastrointestinale Beschwerden (wie Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ekchymose an der Injektionsstelle, verstärktes Schwitzen
	Gelegentlich	Pruritis, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie, Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen, Rötung, Schwellung und Verhärtung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Fieber
	Häufig	Wärme und Juckreiz an der Injektionsstelle, grippeähnliche Beschwerden, Schüttelfrost
	Gelegentlich	Unwohlsein

Kinder und Jugendliche

Die folgenden Nebenwirkungen pro Dosis wurden berichtet:

Kinder im Alter von 6 bis unter 36 Monaten

Die Daten für diese Altersgruppe stammen aus einer Zusammenfassung von Sicherheitsdaten aus 3 Studien (D-Pan-H5N1-013, Q-Pan-H5N1-021 und Q-Pan-H5N1-023).

6 bis < 36 (Monate)		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden (wie Durchfall und Erbrechen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag/makulöser Hautausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig ¹	Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle
	Häufig	Rötung an der Injektionsstelle
	Häufig	Schwellung an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Verhärtung an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Schorf an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Geschwollenes Gesicht
	Gelegentlich	Bluterguss an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Ekzem an der Injektionsstelle
Gelegentlich	Knötchen an der Injektionsstelle	

¹ Fieber trat in jeder Altersgruppe häufiger nach Dosis 2 im Vergleich zu Dosis 1 auf.

Kinder und Jugendliche im Alter von 36 Monaten bis unter 18 Jahren

Die Daten für diese Altersgruppe stammen aus einer Zusammenfassung von Sicherheitsdaten aus 2 Studien (D-Pan-H5N1-032 und Q-Pan-H5N1-021).

Systemorganklasse	Häufigkeit		Nebenwirkungen
	3 bis < 6 (Jahre)	6 bis < 18 (Jahre)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Gelegentlich	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Gelegentlich	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Gelegentlich	Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Sehr häufig	Kopfschmerzen

	n.b.	Gelegentlich	Hypästhesie
	n.b.	Gelegentlich	Schwindel
	n.b.	Gelegentlich	Synkope
	n.b.	Gelegentlich	Tremor
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig		Gastrointestinale Beschwerden (wie Übelkeit, Durchfall, Erbrechen und Bauchschmerzen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich		Hautausschlag
	n.b.	Häufig	Hyperhidrose
	n.b.	Gelegentlich	Hautgeschwür
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Sehr häufig	Myalgie
	n.b.	Gelegentlich	Steifheit der Skelettmuskulatur
	n.b.	Sehr häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig		Schmerzen an der Injektionsstelle
	Häufig ¹		Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Häufig		Rötung an der Injektionsstelle
	Häufig		Schwellung an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Sehr häufig	Müdigkeit
	Gelegentlich	Häufig	Schüttelfrost
	Gelegentlich	n.b.	Bluterguss an der Injektionsstelle
	Gelegentlich		Juckreiz an der Injektionsstelle
	n.b.	Gelegentlich	Schmerzen in der Achselhöhle

¹ Fieber trat in jeder Altersgruppe häufiger nach Dosis 2 im Vergleich zu Dosis 1 auf.

n.b. = nicht berichtet

Ähnliche Ergebnisse zur Reaktogenität zeigte eine klinische Studie (D-Pan-H5N1-009), die bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren durchgeführt wurde, von denen 102 Probanden 2 Dosen von 0,25 ml Adjuvanrix erhielten. In dieser Studie trat Fieber häufig auf, ohne dass nach der zweiten Grunddosis ein Anstieg der Inzidenz beobachtet wurde. Darüber hinaus wurden außerdem folgende Nebenwirkungen beobachtet: Ekchymose an der Injektionsstelle, Schüttelfrost und verstärktes Schwitzen. Alle drei Nebenwirkungen traten häufig auf.

- Anwendungserfahrung nach der Markteinführung

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

AS03-haltige Impfstoffe mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/California/7/2009 (H1N1)

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

Interpandemische (saisonale), trivalente Impfstoffe

Während der Anwendung nach der Markteinführung von interpandemischen (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

Adjupanrix 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

Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit einem Impfstoff zur Pandemievorsorge.

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

Erwachsene

Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren

In klinischen Studien, in denen die Immunogenität des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 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

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

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

³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) 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 6, 12, 24 und 36 Monate nach der ersten Dosis waren 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 %

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

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/Indonesien/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/Indonesien/05/2005		
	Tag 21 N = 140	Tag 42 N = 140	Tag 180 N = 138
Seroprotektionsrate ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Serokonversionsrate ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Serokonversionsfaktor ³	4,7	95,3	5,2

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

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

³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mitteliter (GMT) 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/Indonesien/05/2005 an Tag 0 und 21. An Tag 42 betrug die Serokonversionsrate für Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörper 98 %. Die Seroprotektionsrate war 100 % und der Serokonversionsfaktor betrug 88,6. Außerdem hatten alle Probanden neutralisierende Antikörpertiter von mindestens 1:80.

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

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

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/5/2005		
	Impfschema: 0, 21 Tage (D-Pan-H5N1-002)	Impfschema: 0, 6 Monate (D-Pan-H5N1-012)	
	21 Tage nach der 2. Dosis N = 924	7 Tage nach der 2. Dosis N = 47	21 Tage nach der 2. Dosis N = 48
Seroprotektionsrate* ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Serokonversionsrate ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Serokonversionsfaktor ³	4,9	12,9	18,5

* Anti-HA \geq 1:40

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

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

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

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

Bei den Probanden der Studie D-Pan-H5N1-002 wurde die Persistenz der Anti-HA-Antikörper gegen den Stamm A/Indonesia/5/2005 nachverfolgt. Die Seroprotektionsraten waren 2,2 % in Monat 6, 4,7 % in Monat 12, 2,4 % in Monat 24 und 7,8 % in Monat 36.

In einer anderen Studie (D-Pan-H5N1-007) mit 50 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren betragen die Seroprotektionsraten (Anti-HA-Antikörper) 21 Tage nach der zweiten Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 μ g Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 20 % gegen A/Indonesia/05/2005, 35 % gegen A/Anhui/01/2005 und 60 % gegen A/Turkey/Turkey/1/2005.

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

Nach zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 μ g Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesia/05/2005, die an Tag 0 und 21 an 140 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahre 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

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

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

³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel titer (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.

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 Adjuvanrix 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 Ansprechrate 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 Ansprechrate auf die Impfung 100 %.

In dieser Studie wurde auch die kreuzreaktive Immunantwort gegen den Stamm A/Indonesien/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 Ansprechrate 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 Ansprechrate auf die Impfung 100 %.

Immunantwort, wenn eine Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Indonesien/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/Indonesien/05/2005, nachdem sie 6 Monate zuvor eine oder zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 oder an Tag 0 und 21 zur Grundimmunisierung erhalten hatten. Die Anti-Hämagglutinin (Anti-HA)-Antikörperantworten waren wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen A/Vietnam 21 Tage nach der Booster-Impfung mit A/Vietnam N = 46		Immunantwort gegen A/Indonesien 21 Tage nach der Booster-Impfung mit A/Indonesien 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

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

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

³ Boosterfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittelwert (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/Indonesien > 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/Indonesien/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/Indonesia/05/2005, nachdem sie 14 Monate zuvor zwei Dosen eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 an Tag 0 und 21 erhalten hatten. Die Seroprotektionsrate gegen A/Indonesia betrug 21 Tage nach der Booster-Impfung 92 % und 69,2 % an Tag 180.

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/Indonesia/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/Indonesia 100 %, die Booster-Serokonversionsrate 99,7 % und der Boosterfaktor 123,8.

Ältere Erwachsene (über 60 Jahre)

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

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

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

³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der geometrischen Mittel-titer (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 6, 12 und 24 Monate nach der Impfung waren 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	Doppelte Dosis	Einzel-dosis	Doppelte Dosis	Einzel-dosis	Doppelte Dosis

	(N = 140)	(N = 131)	(N = 86)	(N = 81)	(N = 86)	(N = 81)
Seroprotektionsrate ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

¹ Seroprotektionsrate: 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	
	Einzel-dosis N = 51	Doppelte Dosis N = 54	Einzel-dosis 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 %
$\geq 1:80$ ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹ geometrischer Mittel-titer;

² 4-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter im Serum;

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

Bei 297 Probanden im Alter von über 60 Jahren betragen die Seroprotektions- und Serokonversionsraten (Anti-HA-Antikörper) gegen A/Indonesia/5/2005 nach zwei Dosen des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 23 % an Tag 42; der Serokonversionsfaktor war 2,7. Von den getesteten 87 Probanden erreichten 87 % bzw. 67 % einen neutralisierenden Antikörpertiter von mindestens 1:40 bzw. mindestens 1:80.

Bei den Probanden der Studie D-Pan-H5N1-010, die eine Einzeldosis erhalten hatten, wurde die Persistenz der Anti-HA-Antikörper gegen den Stamm A/Indonesia/5/2005 nachverfolgt. Die Seroprotektionsraten waren 16,3 % in Monat 12 und 4,7 % in Monat 24. Die Serokonversionsraten für die neutralisierenden Antikörper gegen den Stamm A/Indonesia/5/2005 waren 15,7 % in Monat 12 und 12,2 % in Monat 24. Der Anteil an Probanden, die neutralisierende Antikörpertiter im Serum von mehr als 1:80 erreichten, war 54,9 % in Monat 12 und 44,9 % in Monat 24.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren)

Kinder im Alter von 6 bis unter 36 Monaten

In einer klinischen Studie (Q-Pan-H5N1-023) erhielten 37 Kinder im Alter von 6 bis unter 36 Monaten an Tag 0 und 21 zwei Dosen mit jeweils 0,125 ml des Impfstoffes, der den Stamm A/Indonesia/05/2005 enthielt.

Die Serokonversionsraten für die Anti-HA-Immunantworten gegen den homologen (A/Indonesia/05/2005) Stamm waren in dieser Altersgruppe an Tag 42 (21 Tage nach der zweiten Dosis) wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)
	21 Tage nach der zweiten Dosis (Tag 42) N ¹ = 33
Serokonversionsrate ²	100%
Serokonversionsfaktor ³	168,2

¹ ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität;

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

³ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der reziproken HI-Titer nach der Impfung und vor der Impfung (Tag 0).

Bei Kindern im Alter von 6 bis unter 36 Monaten, die eine Dosis von 0,125 ml erhielten (Q-Pan H5N1-023), hatten 100 % (N = 31) eine Ansprechrate auf die Impfung gegen den Stamm A/Indonesia/05/2005, 96,9 % (N = 32) hatten eine Ansprechrate auf die Impfung gegen den heterologen Stamm A/Vietnam/1194/2004 und 96,9 % (N = 32) hatten eine Ansprechrate auf die Impfung gegen den heterologen Stamm A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Bei den Probanden der Studie Q-Pan-H5N1-023 wurde die Persistenz der Anti-HA-Immunantwort gegen den homologen Stamm A/Indonesia/05/2005 sowie die heterologen Stämme A/duck/Bangladesh/19097/2013, A/Vietnam/1194/2004 und A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 nach 12 Monaten verfolgt. Die Serokonversionsraten 12 Monate nach der zweiten Dosis bei Kindern im Alter von 6 bis 36 Monaten waren wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	0,125 ml			
	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005	Immunantwort gegen Stamm A/duck/Bangladesh/19097/2013	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004	Immunantwort gegen Stamm A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 Monate nach der 2. Dosis N ¹ = 33	12 Monate nach der 2. Dosis N ¹ = 29	12 Monate nach der 2. Dosis N ¹ = 29	12 Monate nach der 2. Dosis N ¹ = 29
Serokonversionsrate ²	78,8 %	20,7 %	27,6 %	0 %

¹ ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität an Tag 385 (Persistenz);

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

In der Studie Q-Pan-H5N1-023 wurde nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen mit jeweils 0,125 ml, die den Stamm A/Indonesia/05/2005 enthielten, eine Booster-Impfung mit dem gleichen Q-H5N1-Impfstoff in Monat 12 verabreicht. Die Anti-HA-Immunantwort gegen A/Indonesia/05/2005 sowie A/duck/Bangladesh/19097/2013, A/Vietnam/1194/2004 und A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 wurde 7 Tage nach der Booster-Impfung ausgewertet. Die Serokonversionsraten waren wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	0,125 ml			
	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005	Immunantwort gegen Stamm A/duck/Bangladesh/19097/2013	Immunantwort gegen Stamm A/Vietnam/1194/2004	Immunantwort gegen Stamm A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014

	7 Tage nach der Booster-Impfung N ¹ = 33	7 Tage nach der Booster-Impfung N ¹ = 29	7 Tage nach der Booster-Impfung N ¹ = 29	7 Tage nach der Booster-Impfung N ¹ = 29
Serokonversionsrate ²	100 %	100 %	100 %	51,7 %

¹ ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität an Tag 392 nach der Booster-Impfung;

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 36 Monaten bis unter 18 Jahren

In einer klinischen Studie (D-Pan-H5N1-032) erhielten 312 Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren an Tag 0 und 21 zwei Dosen mit jeweils 0,25 ml des Impfstoffes, der den Stamm A/Indonesia/05/2005 enthielt. Die nachstehenden Ergebnisse stammen aus der Gruppe, in der die Probanden 2 Dosen (Tag 0 und 21) des Impfstoffes, der den Stamm A/Indonesia/05/2005 enthielt, sowie 1 Booster-Impfung (Tag 182) eines Impfstoffes mit dem Stamm A/Turkey/01/2005 (1,9 µg HA + AS03B) und 1 Dosis (Tag 364) von Havrix erhalten haben. 21 Tage nach der zweiten Dosis (Tag 42) waren die Serokonversionsraten für die Anti-HA-Immunantworten wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen Stamm A/Indonesia/05/2005		Immunantwort gegen Stamm A/Turkey/01/2005	
	21 Tage nach der zweiten Dosis N ¹ = 155		21 Tage nach der zweiten Dosis N ¹ = 155	
	3 bis 10 Jahre N ² = 79	10 bis 18 Jahre N ² = 76	3 bis 10 Jahre N ² = 79	10 bis 18 Jahre N ² = 76
Serokonversionsrate ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Serokonversionsfaktor ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹ ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität an Tag 42;

² ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität an Tag 42 für eine bestimmte Altersgruppe;

³ 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;

⁴ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der reziproken HI-Titer nach der Impfung und vor der Impfung (Tag 0).

Bei den Probanden der Studie D-Pan-H5N1-032 wurde die Persistenz der Anti-HA-Immunantwort gegen den homologen Stamm A/Indonesia/05/2005 sowie den heterologen Stamm A/Turkey/01/2005 nach 6 Monaten verfolgt. Die Serokonversionsraten an Tag 182 bei Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren waren wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen A/Indonesia/05/2005		Immunantwort gegen A/Turkey/01/2005	
	Impfschema: 0, 21 Tage		Impfschema: 0, 21 Tage	
	Tag 182 N ¹ = 155		Tag 182 N ¹ = 155	
	3 bis 10 Jahre N ² = 79	10 bis 18 Jahre N ² = 76	3 bis 10 Jahre N ² = 79	10 bis 18 Jahre N ² = 76
Serokonversionsrate ³	83,5%	73,7%)	55,7%	40,8%
Serokonversionsfaktor ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹ ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität an Tag 42;

² ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität an Tag 42 für eine bestimmte Altersgruppe;

³ 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;

⁴ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der reziproken HI-Titer nach der Impfung und vor der Impfung (Tag 0).

Nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen mit jeweils 0,25 ml des Impfstoffes, der den Stamm A/Indonesia/05/2005 enthielt, wurde Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren in Monat 6 eine Booster-Dosis eines D-H5N1-Impfstoffes, der den Stamm A/Turkey/01/2005 enthielt, verabreicht (D-Pan-H5N1-032). Die Antikörper-Immunität gegen A/Indonesia/05/2005 wurde 10 Tage nach der Booster-Impfung (Tag 192) und die Persistenz der Antikörper 6 Monate nach der Booster-Impfung (Tag 364) bewertet. Die Serokonversionsraten und Serokonversionsfaktoren zu diesen Zeitpunkten waren wie folgt:

Anti-HA-Antikörper	Immunantwort gegen A/Indonesia/05/2005	
	Tag 192 N ¹ = 127	
	3 bis 10 Jahre N ² = 68	10 bis 18 Jahre N ² = 59
Serokonversionsrate ⁵	100 %	100 %
Serokonversionsfaktor ⁶	142,6	94,4
	Tag 364 N ³ = 151	
	3 bis 10 Jahre N ⁴ = 79	10 bis 18 Jahre N ⁴ = 72
	Serokonversionsrate ⁵	100 %
Serokonversionsfaktor ⁶	42,4	30,4

¹ ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität in Monat 6;

² ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität in Monat 6 für eine bestimmte Altersgruppe;

³ ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität in Monat 12;

⁴ ATP (according-to-protocol)-Kohorte für Immunogenität in Monat 12 für eine bestimmte Altersgruppe;

⁵ 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;

⁶ Serokonversionsfaktor: Verhältnis der reziproken HI-Titer nach der Impfung und vor der Impfung (Tag 0).

Ähnliche Ergebnisse zur Immunogenität für die Grundimmunisierung wurden in einer klinischen Studie (D-Pan-H5N1-009) erhalten, die bei 102 Kindern im Alter von 3 bis 5 sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren durchgeführt wurde, die 2 Dosen von 0,25 ml Adjuvanrix mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 erhielten. Darüber hinaus bewertete diese Studie die Persistenz gegen den homologen Stamm A/Vietnam/1194/2004 bis zu 24 Monate nach der zweiten Dosis. Die Serokonversionsrate betrug in Monat 24 38,3 % bei den 3- bis 5-Jährigen und 22,9 % bei den 6- bis 9-Jährigen. Kreuzreaktive Antikörperantworten gegen den heterologen Stamm A/Indonesia/05/2005 wurden ebenfalls beobachtet und blieben, obwohl rückläufig, bis zu 24 Monate nach der zweiten Dosis bestehen.

Informationen aus nicht-klinischen Studien

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

In jedem der Versuche wurden 4 Gruppen mit je 6 Frettchen intramuskulär mit einem AS03-adjuvantierten Impfstoff, der Hämagglutinin (HA) von H5N1/A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14)

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert 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.

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

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

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

Adjupanrix 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, darf der Impfstoff nicht vermischt werden.
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, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.
4. Nach dem Vermischen ist das Volumen in der Durchstechflasche mit Adjuvanrix 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, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.
6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml, 0,25 ml oder 0,125 ml wird mit einer Spritze mit einer geeigneten Graduierung 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/1/09/578/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Oktober 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

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

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**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

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 der SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr. 40
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.

Adjuvanrix 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 Adjuvanrix den offiziell bekannt gegebenen Pandemievirusstamm berücksichtigt.

- **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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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.

Außerhalb der pandemischen Situation werden die übliche PSUR-Periodizität und das übliche PSUR-Format beibehalten, mit einer besonderen Bewertung der „unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse“ (AESI = Adverse Events of Special Interest) sowie der möglichen unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dem Adjuvans. Dafür sollen Daten aus laufenden klinischen Studien oder, wenn zutreffend, aus der aktuellen Verwendung der Stämme zur Pandemievorsorge sowie die Daten zur Sicherheit des Adjuvanssystems erfasst werden.

Für eine wirksame Überwachung des Sicherheitsprofils von Adjuvanrix während einer offiziell ausgerufenen H5N1-Influenza Pandemie, wird GSK Biologicals monatlich vereinfachte Unbedenklichkeitsberichte vorbereiten, begleitet von einer Zusammenfassung der Impfstoffverteilung,

wie in den CHMP-Empfehlungen für PhV-Pläne von Impfstoffen gegen pandemische Influenza (EMA/359381/2009) beschrieben. Die Vorbereitung und Übermittlung der Sicherheitsdaten werden nachfolgend beschrieben.

Ziele des vereinfachten PSURs

Die Ziele des vereinfachten PSURs umfassen, wie vom CHMP angegeben, Folgendes:

- Benachrichtigung der Zulassungsbehörden über die innerhalb eines bestimmten Zeitraums eingegangenen AERs, die im Falle einer Pandemie die größten Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben könnten.
- Kennzeichnung jeder vorläufiger Sicherheitsbedenken und Festlegung von Prioritäten für die weitere Bewertung innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens.

Häufigkeit der Vorlage der PSURs

- Der Startzeitpunkt wird am ersten Montag nach Lieferung der ersten Charge des Impfstoffes sein.
- Der erste Data Lock Point ist 28 Tage später.
- Die Berichtsvorlage erfolgt nicht später als an Tag 43 (15 Tage nach dem Data Lock Point), wie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) während der H1N1-Influenzapandemie vereinbart, da Tag 14 nach dem Data Lock Point immer auf einen Sonntag fällt.
- Die PSURs werden während der ersten 6 Monate der Pandemie monatlich vorgelegt.
- Die PSUR-Periodizität wird von GSK Biologicals und dem (Co-) Rapporteur alle 6 Monate überprüft.

Format des vereinfachten PSUR

Der PSUR wird die folgenden Tabellen mit aggregierten Daten (unter Verwendung des in den CHMP-Empfehlungen festgelegten Formats (EMA/359381/2009)) in der nachfolgenden Reihenfolge enthalten:

1. Einen Überblick über alle Spontanmeldungen pro Land, stratifiziert nach Fallart (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt) und Schwere („seriousness“), kumulativ und über den Zeitraum des PSUR.
2. Einen Überblick über alle spontan berichteten unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (SOC), High Level Term (HLT) und Preferred Term (PT), stratifiziert nach Fallart (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt) einschließlich der Anzahl der Todesfälle, kumulativ und über den Zeitraum des PSUR.
3. „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ (AESIs), stratifiziert nach Fallart (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt). AESIs werden wie folgt definiert:
 - Neuritis: PT „Neuritis“
 - Krampfanfall: enger gefasster Standardised MedDRA Query (SMQ) „Krampfanfälle“
 - Anaphylaxie: enger gefasster SMQ „anaphylaktische Reaktion“ und enger gefasster SMQ „Angioödem“
 - Enzephalitis: enger gefasster SMQ „nicht-infektiöse Enzephalitis“
 - Vaskulitis: enger gefasster SMQ „Vaskulitis“
 - Guillain-Barré-Syndrom: enger gefasster SMQ „Guillain-Barré-Syndrom“ (die PTs „Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie“ und „Demyelinisierende Polyneuropathie“ werden in der Kategorie „Demyelinisierung“ aufgeführt).
 - Demyelinisierung: enger gefasster SMQ „Dymelinisierung“ (da Guillain-Barré-Syndrom auch in diesem SMQ enthalten ist, wird

- | | |
|---|--|
| | es bei diesen beiden Kategorien zu Überschneidungen bei der Anzahl der Fälle geben) |
| - Periphere Fazialislähmung: | PT „Periphere Fazialislähmung“ |
| - Narkolepsie: | PT Narkolepsie, SMQ „Krampfanfälle“, SMQ „Generalisierte Krampfanfälle nach der Immunisierung“, SMQ „Immunvermittelte Autoimmunerkrankungen“ |
| - Autoimmunhepatitis: | PT „Autoimmunhepatitis“, SMQ „Immunvermittelte Autoimmunerkrankungen“ |
| - Anstieg der Leberenzyme: | PT „Anstieg der Leberenzyme“, SMQ „Leberbedingte Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“ |
| - Mögliche immunvermittelte Erkrankungen: | GSKMQ_pIMD |
4. Schwerwiegende unerwartete Nebenwirkungen (SOC, HLT, PTs), stratifiziert nach Fallart (medizinisch bestätigt und nicht medizinisch bestätigt), kumulativ und über den Zeitraum des PSUR.
 5. Alle spontan berichteten Nebenwirkungen nach Altersgruppen, pro SOC, HLT und PT, stratifiziert nach Fallart (medizinisch bestätigt und nicht medizinisch bestätigt), kumulativ und über den Zeitraum des PSUR. Die folgenden Altersgruppen werden verwendet: < 2 Jahre, 2 bis 8 Jahre, ≥ 9 Jahre, sowie Alter unbekannt.
 6. Alle spontan berichteten Nebenwirkungen (SOC, HLT, PT) bei Schwangeren, stratifiziert nach Fallart (medizinisch bestätigt und nicht medizinisch bestätigt), kumulativ und über den Zeitraum des PSUR.

Die folgenden Grundsätze werden bei der Zusammenstellung der Daten befolgt:

- Tabelle 1 des PSUR basiert auf der Anzahl der Berichte, während alle anderen Tabellen auf der Anzahl der Reaktionen basieren (dargestellt auf PT-Ebene, sortiert nach System Organ Class [SOC] und High Level Term [HLT]).
- Alle Tabellen basieren auf generischen und nicht auf Produkt-spezifischen Daten, basierend auf der Annahme, dass der Produktname in einer signifikanten Zahl der Fälle nicht zur Verfügung gestellt wird. Bei der Signalauswertung werden produktspezifische Daten ausgewertet.
- „Kumulativ“ bedeutet alle unerwünschten Ereignisse seit der Anwendung des Impfstoffes.
- Alle nicht-medizinisch bestätigten Ereignisse sind diejenigen, die bis zum Data Lock Point in die weltweite klinische Sicherheitsdatenbank von GSK (als ARGUS bezeichnet) eingegeben wurden. Die Ereignisse, die noch nicht eingegeben wurden, werden in den nächsten PSURs berichtet.
- „Schwerwiegend“ bezieht sich auf den Schweregrad unter Verwendung regulatorischer Kriterien, die auf den Ergebnissen basieren. Diese Definition wird in allen Tabellen verwendet.
- CIOMS I-Formulare für tödliche Fälle und Berichte von GBS werden in den Anhängen bereitgestellt.

Es wird eine kurze Zusammenfassung erstellt, in der die Gesamtanzahl neuer AERs seit dem letzten vereinfachten PSUR kurz dargestellt und validierte Signale und Berichte von besonderem Interesse hervorgehoben werden, die Signalebewertung (im Fall von mehreren Signalen) priorisiert und angemessene Fristen für die Vorlage des kompletten Berichts zur Bewertung der Signale bestimmt werden.

Bei schwangeren Frauen auftretende Signale werden in einer Tabelle zusammengefasst, die die folgenden Datenelemente enthält: Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Impfung, Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Auftretens des unerwünschten Ereignisses, unerwünschtes Ereignis und Ausgang der Schwangerschaft.

Bericht über die Impfstoff-Distribution

Um die Sicherheitsdaten in den richtigen Kontext zu setzen, wird eine Zusammenfassung über die Impfstoff-Distribution erstellt. Es werden die folgenden Informationen zur Verfügung gestellt:

- i) Anzahl der verteilten Impfstoff-Dosen pro Chargennummer in den EU-Mitgliedstaaten für den Berichtszeitraum
- ii) Anzahl der verteilten Impfstoff-Dosen in den EU-Mitgliedstaaten, kumulativ
- iii) Anzahl der verteilten Impfstoff-Dosen im Rest der Welt.

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

	Beschreibung	Fällig am
	Während der Pandemie wird der Antragsteller klinische Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des pandemischen Impfstoffes sammeln und diese Informationen dem CHMP zur Bewertung vorlegen.	Abhängig von der ersten Anwendung des Impfstoffes, wenn die Pandemie das erste Mal ausbricht.
	Während der Pandemie wird der Antragsteller eine prospektive Kohortenstudie, wie im Pharmakovigilanzplan festgelegt, durchführen.	Abhängig von der ersten Anwendung des Impfstoffes, wenn die Pandemie das erste Mal ausbricht.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

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

Adjupanrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion
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/VietNam/1194/2004 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von NIBRG-14)
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 (Na₂HPO₄)
Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄)
Kaliumchlorid (KCl)
Magnesiumchlorid (MgCl₂)
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/1/09/578/001

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

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

PACKUNG MIT 50 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suspension zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Adjuvanrix

2. WIRKSTOFF(E)

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

*Antigen: A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von NIBRG-14)

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/1/09/578/001

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

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

PACKUNG MIT 25 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion für Adjupanrix

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. GEBEBENENFALLS 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/1/09/578/001

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

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT SUSPENSION

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

Antigen-Suspension für
Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von NIBRG-14)
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
Adjupanrix
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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Adjupanrix, Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion 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 Adjupanrix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Adjupanrix erhalten?
3. Wie ist Adjupanrix anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Adjupanrix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Adjupanrix und wofür wird es angewendet?

Was Adjupanrix ist und wofür es angewendet wird

Adjupanrix ist ein Impfstoff zur Vorbeugung einer Influenza in einer offiziell ausgerufenen pandemischen Situation.

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 Adjupanrix 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 Adjupanrix erhalten?

Adjupanrix 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.
 - In einer pandemischen Situation kann es jedoch sein, dass Sie den Impfstoff trotzdem erhalten, sofern für den Fall, dass Sie eine allergische Reaktion bekommen, eine geeignete medizinische Behandlung unverzüglich verfügbar ist.

Adjupanrix 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 Adjupanrix geimpft werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Adjupanrix 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 eine schwere Infektion mit Fieber (über 38°C) haben. Falls dies auf Sie zutrifft, wird die Impfung für gewöhnlich 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 Adjupanrix geimpft werden können.
- 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 Adjupanrix können die Testergebnisse nicht korrekt sein. Informieren Sie den Arzt, der bei Ihnen diese Blutuntersuchungen durchführen lässt, dass Sie vor kurzem eine Impfung mit Adjupanrix 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 Adjupanrix geimpft werden, da eine Impfung nicht empfohlen sein kann oder verschoben werden muss.

Kinder unter 6 Jahren

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 Adjupanrix 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). Adjupanrix kann trotzdem angewendet werden, jedoch ist es möglich, dass die Immunantwort schwach ist.

Es ist nicht vorgesehen, dass Adjupanrix 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 Adjupanrix 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 Adjupanrix Sie beeinflusst, bevor Sie eine dieser Tätigkeiten aufnehmen.

Adjupanrix enthält Thiomersal

Adjupanrix 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.

Adjupanrix enthält Natrium und Kalium

Adjupanrix 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 Adjupanrix anzuwenden?

Erwachsene im Alter von über 18 Jahren

- Erwachsene im Alter von über 18 Jahren: Sie erhalten zwei Dosen Adjupanrix (von je 0,5 ml). 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 Adjupanrix erhalten. Die ersten beiden Dosen sollten zu dem vereinbarten Termin verabreicht werden und die zwei folgenden Dosen sollten vorzugsweise drei Wochen später verabreicht werden.

Kinder im Alter von 6 bis unter 36 Monaten

Ihr Kind erhält zwei Dosen Adjupanrix (von je 0,125 ml, entsprechend einer viertel Erwachsenenendosis pro Injektion). Die zweite Dosis wird bevorzugt mindestens drei Wochen nach der ersten Dosis verabreicht.

Kinder und Jugendliche im Alter von 36 Monaten bis unter 18 Jahren

Ihr Kind erhält zwei Dosen Adjupanrix (von je 0,25 ml, entsprechend einer halben Erwachsenenendosis pro Injektion). Die zweite Dosis wird bevorzugt mindestens drei Wochen nach der ersten Dosis verabreicht.

Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Adjupanrix verabreichen.

- Adjupanrix 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. Die folgenden Nebenwirkungen können mit diesem Arzneimittel vorkommen:

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:

Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren auftraten

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen

- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- 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
- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit
- Juckreiz, Hautausschlag
- Unwohlsein
- Schlaflosigkeit

Nebenwirkungen, die bei Kindern im Alter von 6 bis unter 36 Monaten auftraten

Sehr häufig: Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können

- Magen-Darm-Beschwerden (wie Durchfall und Erbrechen)
- Appetitlosigkeit
- Schläfrigkeit
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Fieber
- Reizbarkeit

Häufig: Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können

- Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Impfstoffdosen auftreten können

- Verhärtung, Schorf, Bluterguss und Ekzem an der Injektionsstelle
- geschwollenes Gesicht
- Hautausschlag, einschließlich roter Flecken
- Nesselsucht

Nebenwirkungen, die bei Kindern im Alter von 3 bis unter 6 Jahren auftraten

Sehr häufig: Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können

- Appetitlosigkeit
- Schläfrigkeit
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Reizbarkeit

Häufig: Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können

- Magen-Darm-Beschwerden (wie Übelkeit, Durchfall, Erbrechen und Bauchschmerzen)
- Fieber
- Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Impfstoffdosen auftreten können

- Kopfschmerzen
- Hautausschlag
- Muskelschmerzen
- Müdigkeit
- Schüttelfrost
- Bluterguss und Juckreiz an der Injektionsstelle

Nebenwirkungen, die bei Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren auftraten

Sehr häufig: Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Müdigkeit

Häufig: Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können

- Magen-Darm-Beschwerden (wie Übelkeit, Durchfall, Erbrechen und Bauchschmerzen)
- Übermäßiges Schwitzen
- Fieber
- Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle
- Schüttelfrost

Gelegentlich: Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Impfstoffdosen auftreten können

- Appetitlosigkeit
- Reizbarkeit
- Schläfrigkeit
- Taubheitsgefühl
- Schwindel
- Ohnmacht
- Schüttelfrost
- Hautausschlag
- Hautgeschwür
- Muskelsteifheit
- Juckreiz an der Injektionsstelle
- Schmerzen in der Achselhöhle

Bei Kindern im Alter von 3 bis 9 Jahren wurden außerdem die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:
Bluterguss, Schüttelfrost und verstärktes Schwitzen.

Folgende Nebenwirkungen traten mit AS03-haltigen H1N1-Impfstoffen auf. Sie können auch mit Adjupanrix 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 Adjupanrix 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 Adjupanrix 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 Adjupanrix enthält

- **Wirkstoff:**

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-ähnlicher Stamm (unter Verwendung von NIBRG-14) 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. Dieses Adjuvans enthält Squalen (10,69 Milligramm), DL- α -Tocopherol (11,86 Milligramm) und Polysorbat 80 (4,86 Milligramm). Adjuvanzien 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 Adjupanrix 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 Adjupanrix 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.

België/ Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 0000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

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 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
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 Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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:

Adjupanrix 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, darf der Impfstoff nicht vermischt werden.
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, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.
4. Nach dem Vermischen ist das Volumen in der Durchstechflasche mit Adjupanrix mindestens 5 ml. Der Impfstoff ist entsprechend der Dosierungsempfehlungen zu verabreichen (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Adjupanrix 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, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.
6. Jede Impfstoffdosis von 0,5 ml, 0,25 ml oder 0,125 ml wird mit einer Spritze mit einer geeigneten Graduierung 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.