

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HUMENZA Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion
Pandemischer Influenza-Spaltimpfstoff (H1N1) (inaktiviert, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HUMENZA besteht aus 2 Durchstechflaschen: Eine Durchstechflasche enthält das Antigen (Suspension), die andere Durchstechflasche enthält das Adjuvans (Emulsion); die beiden Durchstechflaschen müssen vor der Verabreichung vermischt werden.

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

Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das Antigene* des folgenden Stammes enthält:

A/California/7/2009 (H1N1)-entsprechender Stamm (NYMC X-179A).....3,8 Mikrogramm**

* angezüchtet in Hühnereiern

** angegeben in Mikrogramm Hämagglutinin

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

AF03-Adjuvans bestehend aus Squalen (12,4 Milligramm), Sorbitanoleat (1,9 Milligramm), Polyoxyethylen-Cetostearylether (2,4 Milligramm), Mannitol (2,3 Milligramm)

Die Suspension und die Emulsion bilden nach dem Vermischen einen Impfstoff zur Mehrfachdosierung in einer Durchstechflasche. Die Anzahl der Dosen pro Durchstechflasche ist in Abschnitt 6.5 angegeben.

Sonstige Bestandteile:

Der Impfstoff enthält 11,3 Mikrogramm Thiomersal.

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion

Das Antigen ist eine farblose transparente bis opaleszente Suspension.

Das Adjuvans ist eine weiße undurchsichtige Emulsion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Influenzaphylaxe im Falle einer offiziell erklärten pandemischen Situation (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Ein pandemischer Influenza-Impfstoff sollte gemäß den offiziellen Richtlinien angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Für die verschiedenen Altersgruppen liegen begrenzte Daten (Erwachsene ab 18 bis 60 Jahren), sehr begrenzte Daten (Erwachsene ab 61 Jahre, Kinder ab 6 Monaten bis 17 Jahren) oder keine Daten (Kinder unter 6 Monaten) mit HUMENZA vor; siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

Kinder ab 3 Jahre, Jugendliche und Erwachsene bis 60 Jahre:

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

Immunogenitätsdaten, die in klinischen Studien 3 Wochen nach Verabreichung von HUMENZA erhoben wurden, legen nahe, dass eine Einzeldosis ausreichend ist.

Falls eine zweite Dosis verabreicht wird, sollte zwischen den beiden Impfungen ein Abstand von mindestens drei Wochen eingehalten werden.

Ältere Personen über 60 Jahre:

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

Eine zweite Impfstoffdosis sollte im Abstand von mindestens drei Wochen verabreicht werden.

Kinder ab 6 Monate bis unter 3 Jahre:

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

Immunogenitätsdaten mit einer begrenzten Anzahl von Kindern von 6 bis 35 Monaten zeigen, dass eine zweite halbe Impfstoffdosis im Abstand von drei Wochen eine weitere Immunantwort auslöst.

Hinsichtlich der Anwendung einer zweiten halben Impfstoffdosis sollten die Informationen in den Abschnitten 4.4, 4.8 und 5.1 berücksichtigt werden.

Kinder unter 6 Monaten:

Zurzeit wird eine Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Weitere Informationen, siehe Abschnitt 5.1.

Es wird empfohlen, dass Personen, die eine erste Dosis HUMENZA erhalten haben, die Impfserie mit HUMENZA vervollständigen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur Immunisierung wird der Impfstoff intramuskulär (i.m.) verabreicht, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms oder in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (abhängig von der Muskelmasse).

Hinweise zur Vorbereitung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Frühere anaphylaktische (lebensbedrohliche) Reaktionen auf einen der Bestandteile des Impfstoffs oder auf in Spuren enthaltene Restbestandteile (Ovalbumin, Eier- und Hühnerproteine, Neomycin, Octoxinol-9, Formaldehyd). Wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, sollten Voraussetzungen für sofortige lebensrettende Notfallmaßnahmen gegeben sein.

Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit (andere als anaphylaktische Reaktionen) gegen den Wirkstoff, gegen einen der sonstigen Bestandteile, gegen Thiomersal oder gegen Restbestandteile (Ovalbumin, Eier- und Hühnerproteine, Neomycin, Octoxinol-9, Formaldehyd) sollte dieser Impfstoff nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Sofern es die Pandemiesituation erlaubt, sollte die Immunisierung bei Patienten mit schweren fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen verschoben werden.

HUMENZA darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

Es gibt keine Daten zur subkutanen Verabreichung von HUMENZA. Der behandelnde Arzt muss entscheiden, ob die Anwendung des Impfstoffs bei Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, gerechtfertigt ist und ob der mögliche Nutzen der Impfung das Risiko von Blutungen überwiegt.

Es liegen keine Daten zur Verabreichung von AF03-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.

Möglicherweise wird nicht bei allen geimpften Personen eine schützende Immunantwort erzielt (siehe Abschnitt 5.1).

Die wenigen vorliegenden Daten von Kindern zwischen 6 und 35 Monaten (N = 96), die zwei Dosen zu je 0,25 ml (die Hälfte der Erwachsenenendosis) in einem Abstand von 3 Wochen erhalten haben, zeigen erhöhte Raten an Reaktionen an der Injektionsstelle und an allgemeinen Symptomen (siehe Abschnitt 4.8). Insbesondere kann Fieber (axilläre Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$) nach der zweiten Dosis deutlich häufiger auftreten. Deswegen werden bei jüngeren Kindern (bis zu einem Alter von etwa 8 Jahren) nach jeder Impfung die Überwachung der Körpertemperatur und fiebersenkende Maßnahmen (z. B. fiebersenkende Medikamente je nach klinischem Bedarf) empfohlen.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Sicherheit und Immunogenität aus klinischen Studien mit HUMENZA bei Erwachsenen über 60 Jahre vor.

Es liegen keine Daten zur Verträglichkeit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, die die Austauschbarkeit von HUMENZA mit anderen H1N1-Pandemieimpfstoffen stützen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Verabreichung von HUMENZA mit anderen Impfstoffen vor. Falls jedoch die gleichzeitige Gabe eines anderen Impfstoffs in Erwägung gezogen wird, sollten die Impfstoffe an verschiedenen Extremitäten injiziert werden. Es ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen hierdurch verstärkt werden könnten.

Bei Personen unter immunsuppressiver Therapie ist die Immunantwort möglicherweise reduziert.

Nach der Impfung gegen Influenza kann es zu falsch-positiven Ergebnissen bei serologischen Untersuchungen mittels ELISA auf Antikörper gegen das humane Immundefizienzvirus-1 (HIV-1), das Hepatitis-C-Virus und insbesondere HTLV-1 kommen. In diesen Fällen ist die Western-Blot-Methode negativ. Diese vorübergehend falsch-positiven Ergebnisse könnten auf die IgM-Produktion als Antwort auf die Impfung zurückzuführen sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von HUMENZA oder irgendeines anderen Impfstoffs, der das Adjuvans AF03 enthält, bei schwangeren oder stillenden Frauen vor.

Eine Studie zu Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit HUMENZA, die an Kaninchen durchgeführt wurde, zeigte keinen Einfluss auf die embryonale Entwicklung.

Die Anwendung von HUMENZA in der Schwangerschaft und Stillzeit kann erwogen werden, wenn die Impfung als notwendig erachtet wird. Dabei sollten die offiziellen Empfehlungen berücksichtigt werden.

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

Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

- Klinische Studien

Erwachsene und ältere Personen:

In einer offenen klinischen Studie wurden 2 Dosen (0,5 ml) HUMENZA im Abstand von 3 Wochen 153 Probanden (99 Erwachsene und 54 älteren Personen) verabreicht.

Lokale und systemische Reaktionen traten jeweils innerhalb von 7 Tagen nach Gabe der Impfdosis auf. Diese Reaktionen bildeten sich in der Regel spontan innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach dem Auftreten zurück. Der Schweregrad dieser Reaktionen reichte von Grad 1 (leicht) bis Grad 2 (mittel). Die Häufigkeit der Reaktionen des Grades 3 (schwere Reaktionen) war insgesamt gering ($\leq 2\%$).

Die häufigste Reaktion waren Schmerzen an der Injektionsstelle.

Insgesamt gesehen traten Reaktionen häufiger bei Erwachsenen als bei älteren Personen auf und in beiden Altersgruppen seltener nach der zweiten Dosis.

Die berichteten Nebenwirkungen nach allen Impfungen sind hier nach folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr häufig: Kopfschmerzen

Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen

- Sehr häufig: Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle
- Häufig: Unwohlsein, Schüttelfrost, Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Verhärtung, Erythem, Schwellung, Ekchymose)

Kinder und Jugendliche (3 bis 17 Jahre):

In einer offenen klinischen Studie wurden 2 Dosen (0,5 ml) HUMENZA im Abstand von 3 Wochen 50 Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren und 49 Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren verabreicht. Die Verträglichkeit wurde nach jeder Injektion untersucht.

Generell traten Reaktionen häufiger bei Kindern und Jugendlichen als bei Erwachsenen und älteren Personen auf.

Lokale und systemische Reaktionen traten jeweils innerhalb von 7 Tagen nach Gabe der Impfdosis auf. Diese Reaktionen bildeten sich in der Regel spontan innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach dem Auftreten zurück.

Der Schweregrad dieser Reaktionen reichte hauptsächlich von Grad 1 (leicht) bis Grad 2 (mittel). Die Häufigkeit der Reaktionen des Grades 3 (schwere Reaktionen) war insgesamt gering (zwischen 2 und 14 % bei Kindern von 3 bis 8 Jahren und zwischen 2 und 8,2 % bei Jugendlichen von 9 bis 17 Jahren).

Bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren waren die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle Schmerzen und Erythem. Insgesamt wurden Reaktionen an der Injektionsstelle und Fieber in dieser Altersgruppe im Vergleich zu Jugendlichen häufiger beobachtet. Darüber hinaus wurden Fieber und Kopfschmerzen häufiger nach der zweiten als nach der ersten Dosis berichtet.

Bei Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren wurden Schmerzen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen am häufigsten berichtet. Kopfschmerzen wurden in dieser Altersgruppe im Vergleich zu Kindern, Erwachsenen und älteren Personen häufiger berichtet.

Der Prozentsatz von Probanden, die die unten aufgeführten Reaktionen nach jeder Einzeldosis berichteten, ist in der folgenden Tabelle nach Altersgruppen aufgeführt:

	Kinder (N = 50) 3 bis 8 Jahre		Jugendliche (N = 49) 9 bis 17 Jahre	
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
Schmerzen an der Injektionsstelle	80,0 %	74,0 %	79,6 %	67,3 %
Erythem an der Injektionsstelle	36,0 %	38,0 %	22,4 %	22,4 %
Schwellung an der Injektionsstelle	20,0 %	18,0 %	12,2 %	12,2 %
Verhärtung an der Injektionsstelle	18,0 %	10,0 %	10,2 %	12,2 %
Ekchymose an der Injektionsstelle	18,0 %	12,0 %	4,1 %	2,0 %
Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0 %	20,0 %	6,1 %	6,1 %
Kopfschmerzen	20,0 %	32,0 %	57,1 %	42,9 %
Unwohlsein	20,0 %	36,0 %	36,7 %	32,7 %
Myalgie	32,0 %	24,0 %	36,7 %	32,7 %
Schüttelfrost	16,0 %	18,0 %	26,5 %	26,5 %

Wärme an der Injektionsstelle (4 %) bei Kindern von 3 bis 8 Jahren und oropharyngeale Schmerzen (6,1 %) bei Jugendlichen von 9 bis 17 Jahren waren als unerwartete Reaktionen nach jeder Impfung spontan berichtet worden.

Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten:

In einer offenen klinischen Studie wurden 2 halbe Dosen (0,25 ml) HUMENZA im Abstand von 3 Wochen 48 Kindern im Alter von 6 bis 11 Monaten und 48 Kindern von 12 bis 35 Monaten verabreicht.

Lokale und systemische Reaktionen traten jeweils innerhalb von 7 Tagen nach Gabe der Impfdosis auf. Diese Reaktionen bildeten sich in der Regel spontan innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach dem Auftreten zurück.

Der Schweregrad der lokalen und systemischen Reaktionen reichte hauptsächlich von Grad 1 (leicht) bis Grad 2 (mittel). Die Häufigkeit der Reaktionen des Grades 3 (schwere Reaktionen) war insgesamt gering (6,5 bis 8,3 % bei Kindern von 6 bis 11 Monaten und 8,3 bis 12,5 % bei Kindern von 12 bis 35 Monaten).

Insgesamt gesehen wurden lokale und systemische Reaktionen seltener bei Kindern von 6 bis 35 Monaten als bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren beobachtet; eine Ausnahme bildete Fieber, das häufiger bei Kindern im Alter von 6 bis 23 Monaten beobachtet wurde. Insgesamt gesehen wurden systemische Reaktionen bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Monaten im Vergleich zur Altersgruppe von 12 bis 23 Monaten häufiger berichtet.

Der Prozentsatz von Probanden, die die unten aufgeführten Reaktionen nach jeder Einzeldosis berichteten, ist in der folgenden Tabelle nach Altersgruppe aufgeführt:

	Kinder (N = 48) 6 bis 11 Monate		Kinder (N = 48) 12 bis 35 Monate			
	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis		2. Dosis	
Schmerzen/ Empfindlichkeit an der Injektionsstelle	18,8 %	28,3 %	50,0 %		29,2 %	
Erythem an der Injektionsstelle	10,4 %	19,6 %	14,6 %		33,3 %	
Schwellung an der Injektionsstelle	8,3 %	6,5 %	2,1 %		12,5 %	
Verhärtung an der Injektionsstelle	8,3 %	21,7 %	12,5 %		12,5 %	
Ekchymose an der Injektionsstelle	2,1 %	4,3 %	6,3 %		6,3 %	
	-	-	12 bis 23 Monate		24 bis 35 Monate	
	-	-	1. Dosis	2. Dosis	1. Dosis	2. Dosis
Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	8,3 %	32,6 %	28,6 %	7,1 %	0,0 %	11,8 %
Kopfschmerzen	-	-	-	-	2,9 %	5,9 %
Unwohlsein	-	-	-	-	17,6 %	17,6 %
Myalgie	-	-	-	-	11,8 %	17,6 %
Schüttelfrost	-	-	-	-	5,9 %	17,6 %
Erbrechen	25,0 %	23,9 %	7,1 %	0,0 %	-	-
Ungewöhnliches Weinen	39,6 %	37,0 %	14,3 %	14,3 %	-	-
Schläfrigkeit	22,9 %	30,4 %	14,3 %	28,6 %	-	-
Appetitlosigkeit	33,3 %	30,4 %	42,9 %	21,4 %	-	-
Reizbarkeit	45,8 %	50,0 %	28,6 %	28,6 %	-	-

Durchfall (4,3 %) bei Kindern von 6 bis 11 Monaten und Husten (4,2 %) bei Kindern von 12 bis 35 Monaten waren als unerwartete Reaktionen nach jeder Impfung spontan berichtet worden.

- Post-Marketing-Beobachtung

In der Post-Marketing-Beobachtung von inter pandemischen, trivalenten Impfstoffen wurden die folgenden Nebenwirkungen sehr selten beobachtet; eine genaue Inzidenz kann nicht präzise berechnet werden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Transiente Thrombozytopenie, transiente Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems:

Allergische Reaktionen, die in seltenen Fällen zu Schock führen, Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems:

Neuralgie, Parästhesie, Fieberkrämpfe, neurologische Erkrankungen, wie zum Beispiel Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom

Gefäßerkrankungen:

Vaskulitis, in sehr seltenen Fällen assoziiert mit vorübergehender Beteiligung der Nieren

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Generalisierte Hautreaktionen einschließlich Pruritus, Urtikaria oder unspezifischer Hautausschlag

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel. Es ist daher möglich, dass Sensibilisierungsreaktionen auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Dieses Arzneimittel hat eine „bedingte Zulassung“ erhalten.

Das bedeutet, dass weitere Ergebnisse nach Anwendung dieses Arzneimittels abgewartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, regelmäßig bewerten, und falls erforderlich, wird diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit HUMENZA nach Verabreichung von einer oder zwei Impfstoffdosen (0,5 ml oder 0,25 ml) im Abstand von 3 Wochen.

Die Immunogenität 21 Tage nach jeder Dosis wurde untersucht und wird unten für jede Altersgruppe unter Angabe der Seroprotektionsrate, der Serokonversionsrate und des Serokonversionsfaktors, bestimmt mittels Hämagglutinationshemm(HI)-Methode dargestellt,.

Die Seroprotektionsrate entspricht dem Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$.

Die Serokonversionsrate entspricht dem Anteil der Probanden mit einem Titer vor der Impfung $< 1 : 10$ und einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$ oder dem Anteil der Probanden mit mindestens vierfachem Anstieg des Titers nach der Impfung im Vergleich zum Titer vor der Impfung. Der Serokonversionsfaktor entspricht dem geometrischen Mittel der einzelnen Verhältnisse (Titer nach/vor der Impfung).

Für alle Altersgruppen:

- Mittels Seroneutralisations-(SN-)Methode wurden dieselben Ergebnisse bzgl. Immunogenität wie mit der HI-Methode erzielt.
- Derzeit sind keine Daten zur Persistenz der Antikörper verfügbar.

Erwachsene (18 bis 60 Jahre):

In einer klinischen Studie mit 99 Erwachsenen wurde die Immunogenität jeweils 21 Tage nach HUMENZA-Injektion untersucht.

Die Seroprotektionsrate, die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor mittels Hämagglutinationshemm(HI)-Methode waren wie folgt:

	Erwachsene 18 bis 60 Jahre	
	Aufgenommene Probanden gesamt N = 99	Seronegativ vor der Impfung N = 55
21 Tage nach 1. Dosis		
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	97,0 % [91,4; 99,4]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	93,9 % [87,3; 97,7]	94,5 % [84,9; 98,9]
Serokonversionsfaktor*** [95 % KI]	76,0 [56,6; 102]	94,0 [64,5; 137]
21 Tage nach 2. Dosis		
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	100 % [96,3; 100]	100 % [96,3; 100]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	99,0 % [94,4; 100]	100 % [96,3; 100]
Serokonversionsfaktor*** [95 % KI]	115 [89,1; 147]	178 [134; 235]

* Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$

** Bei Probanden mit einem Titer vor der Impfung $< 1 : 10$: Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$; bei Probanden mit einem Titer vor der Impfung $\geq 1 : 10$: Anteil der Probanden mit $\geq$ vierfachem Anstieg des Titers nach der Impfung im Vergleich zum Titer vor der Impfung

*** Geometrisches Mittel der einzelnen Verhältnisse (Titer nach/vor der Impfung)

Ältere Personen (> 60 Jahre):

In einer klinischen Studie mit 54 älteren Personen (29 älteren Personen im Alter von 61 bis 70 Jahren, 18 älteren Personen von 71 bis 80 Jahren und 7 älteren Personen im Alter von 81 Jahren oder älter) wurde die Immunogenität 21 Tage nach jeder der HUMENZA-Injektionen, die in einem Abstand von 21 Tagen verabreicht worden waren, untersucht.

Die Seroprotektionsrate, die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor mittels HI-Methode waren wie folgt:

	Ältere Personen 61 bis 70 Jahre		Ältere Personen 71 bis 80 Jahre		Ältere Personen 81 Jahre oder älter	
	Aufgen. Probanden gesamt N = 29	Seronegativ vor der Impfung N = 14	Aufgen. Probanden gesamt N = 18	Seronegativ vor der Impfung N = 7	Aufgen. Probanden gesamt N = 7	Seronegativ vor der Impfung N = 1
21 Tage nach 1. Dosis						
Seroprotek- tionsrate* % [95 % KI]	86,2 % [68,3; 96,1]	78,6 % [49,2; 95,3]	77,8 % [52,4; 93,6]	42,9 % [9,9; 81,6]	85,7 % [42,1; 99,6]	0,0 % nicht berechnet
Serokonver- sionsrate** % [95 % KI]	82,8 % [64,2; 94,2]	78,6 % [49,2; 95,3]	72,2 % [46,5; 90,3]	42,9 % [9,9; 81,6]	42,9 % [9,9; 81,6]	0,0 % nicht berechnet
Serokonver- sionsfaktor*** [95 % KI]	22,1 [12,4; 39,3]	21,5 [9,42; 49,2]	14,5 [5,93; 35,6]	4,20 [1,99; 8,90]	5,94 [1,12; 31,6]	1,14 nicht berechnet
21 Tage nach 2. Dosis						
Seroprotek- tionsrate* % [95 % KI]	100 % [88,1; 100]	100 % [76,8; 100]	94,4 % [72,7; 99,9]	85,7 % [42,1; 99,6]	85,7 % [42,1; 99,6]	0,0 % nicht berechnet
Serokonver- sionsrate** % [95 % KI]	96,6 % [82,2; 99,9]	100 % [76,8; 100]	94,4 % [72,7; 99,9]	85,7 % [42,1; 99,6]	57,1 % [18,4; 90,1]	0,0 % nicht berechnet
Serokonver- sionsfaktor*** [95 % KI]	39,7 [25,3; 62,2]	45,3 [23,1; 88,5]	21,0 [11,1; 39,7]	14,5 [5,11; 41,1]	8,41 [1,93; 36,7]	2,00 nicht berechnet

* Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$

** Bei Probanden mit einem Titer vor der Impfung $< 1 : 10$: Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$; bei Probanden mit einem Titer vor der Impfung $\geq 1 : 10$: Anteil der Probanden mit $\geq$ vierfachem Anstieg des Titers nach der Impfung im Vergleich zum Titer vor der Impfung

*** Geometrisches Mittel der einzelnen Verhältnisse (Titer nach/vor der Impfung)

Kinder und Jugendliche (3 bis 17 Jahre):

In einer klinischen Studie mit 50 Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren und 49 Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren wurde die Immunogenität 21 Tage nach jeder der HUMENZA-Injektionen, die in einem Abstand von 21 Tagen verabreicht worden waren, untersucht.

Die Seroprotektionsrate, die Serokonversionsrate und der Serokonversionsfaktor mittels HI-Methode waren wie folgt:

	Kinder 3 bis 8 Jahre	Jugendliche 9 bis 17 Jahre	
	Aufgen. Probanden gesamt N = 50	Aufgen. Probanden gesamt N = 49	Seronegativ vor Impfung N = 37
21 Tage nach 1. Dosis			
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100,0]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	100 % [92,9; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsfaktor*** [95 % KI]	124 [99,6; 156]	177 [130; 241]	203 [149; 276]
21 Tage nach 2. Dosis			
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,7; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	100 % [92,7; 100]	100 % [92,6; 100]	100 % [90,5; 100]
Serokonversionsfaktor*** [95 % KI]	883 [745; 1046]	527 [393; 706]	745 [620; 895]

* Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$

** Bei Probanden mit einem Titer vor der Impfung $< 1 : 10$: Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$; bei Probanden mit einem Titer vor der Impfung $\geq 1 : 10$: Anteil der Probanden mit $\geq$ vierfachem Anstieg des Titers nach der Impfung im Vergleich zum Titer vor der Impfung

*** Geometrisches Mittel der einzelnen Verhältnisse (Titer nach/vor der Impfung)

Alle Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren waren vor der Impfung seronegativ.

Kinder (6 bis 35 Monate):

In einer offenen klinischen Studie wurden 2 halbe Dosen (0,25 ml) HUMENZA im Abstand von 3 Wochen 48 Kindern im Alter von 6 bis 11 Monaten und 48 Kindern im Alter von 12 bis 35 Monaten verabreicht.

Die Immunogenität jeweils 21 Tage nach Injektion jeder halben Dosis (0,25 ml) HUMENZA war bezüglich der Seroprotektionsrate, der Serokonversionsrate und dem Serokonversionsfaktor mittels HI-Methode wie folgt:

	Kinder (6 bis 11 Monate)	Kinder (12 bis 35 Monate)
	Aufgenommene Probanden gesamt N = 48	Aufgenommene Probanden gesamt N = 48
21 Tage nach 1. Dosis		
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	95,7 % [85,5; 99,5]	97,8 % [88,5; 99,9]
Serokonversionsfaktor*** [95 % KI]	39,9 [30,8; 51,7]	50,7 [38,1; 67,4]
21 Tage nach 2. Dosis		
Seroprotektionsrate* % [95 % KI]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Serokonversionsrate** % [95 % KI]	100 % [91,8; 100]	100 % [92,5; 100]
Serokonversionsfaktor*** [95 % KI]	602 [495; 731]	543 [441; 670]

* Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$

** Bei Probanden mit einem Titer vor der Impfung $< 1 : 10$: Anteil der Probanden mit einem Titer nach der Impfung $\geq 1 : 40$; bei Probanden mit einem Titer vor der Impfung $\geq 1 : 10$: Anteil der Probanden mit $\geq$ vierfachem Anstieg des Titers nach der Impfung im Vergleich zum Titer vor der Impfung

*** Geometrisches Mittel der einzelnen Verhältnisse (Titer nach/vor der Impfung)

Alle Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten waren vor der Impfung seronegativ.

Informationen aus nichtklinischen Studien

In einer Expositionsstudie an Frettchen wurde ein impfähnlicher Schutz nach ein bzw. zwei Humandosen auf Grundlage makroskopischer Untersuchungen der Lungen, Reduzierung des Körpergewichts (als Indikator einer Erkrankung nach Exposition) und mittels Virenbelastung der Lungen und der oberen Atemwege nachgewiesen.

Es wurde der Impfschutz von Frettchen gegen Lungeninfektionen nach einer bzw. zwei Gaben von HUMENZA untersucht. Gruppen von 7 Frettchen wurden intramuskulär (i.m.) mit einer Humandosis HUMENZA (3,8 µg HA und voller Dosis AF03) (am T21) oder mit einer Humandosis, verteilt auf 2 Gaben in einem Abstand von 3 Wochen (T0 und T21) immunisiert und mit einer Kontrollgruppe verglichen (AF03-Adjuvans aufgelöst in Phosphat-gepufferter Salzlösung). Vier Wochen nach der letzten Gabe des Impfstoffs wurden die Frettchen dem homologen Wildtyp-Stamm A/H1N1/Netherlands/602/2009 ausgesetzt.

Eine einzige Impfung mit einer Humandosis von HUMENZA führte zu HI-Titern ≥ 80 und MN-Titern (Mikroneutralisierung) ≥ 160 , die bei 100 % der geimpften Tiere spezifisch für den Impfstamm waren. Nach Gabe von zwei Impfdosen waren die HI- und MN-Antikörpertiter deutlich höher (eine Zunahme um mindestens das Fünffache). In der Kontrollgruppe wurde 4 Tage nach Infektion eine mittlere Gewichtsabnahme von 20 % verzeichnet. Diese Gewichtsabnahme sank bei mit 1 oder 2 Dosen HUMENZA geimpften Tieren auf ≤ 8 %. Vier Tage nach der Exposition waren in der Kontrollgruppe 34 % der Lungen angegriffen und wiesen Lungenläsionen in Verbindung mit hohen Virenreplikationswerten im Lungengewebe auf ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g Gewebe).

Bei mit einer oder zwei Dosen HUMENZA behandelten Frettchen kam es zu einer signifikanten Reduzierung der Lungenschäden (4 % bzw. 1 % betroffene Lungen) und der Virenbelastung in den Lungen (eine Reduzierung von mehr als 4 log10). Dies führte zu 86 % (6 von 7 Frettchen) bzw. 100 % Frettchen ohne feststellbare Viren in den Lungen. Der Schutz gegen Infektionen der Lunge ging mit impfstoffinduzierten HI-Titern von ≥ 40 einher, ein Titer, der beim Menschen als Schutz gegen die saisonale Grippe beschrieben wird. Die Virenbelastung wurde durch Messung der Virenreplikation in Nasen- und Rachenabstrichen gemessen, und die Ergebnisse zeigten, dass HUMENZA durchgehend die Virenbelastung der oberen Atemwege reduzierte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und auf einer investigativen Pneumopathologie-Studie, die mit dem Impfstoff HUMENZA oder mit dem gleichen Impfstoff, aber einem anderen Influenza-Stamm (A/H5N1) durchgeführt wurden, lassen die verfügbaren präklinischen Daten keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wiederholte Injektionen des Impfstoffs induzierten bei Kaninchen eine mäßige lokale Entzündung und führten bei Affen nach Exposition mit dem Impfstoff entsprechenden Wildtyp-Virus zu keiner Verschlimmerung einer Pneumonie. Kaninchen, die den Impfstoff oder das Adjuvans AF03 allein erhielten, zeigten bei Dosen, die über den an Menschen verabreichten Dosen liegen, einen leichten Anstieg von Apoptosen/Nekrosen des Tränendrüsen Gewebes. Nach der Exposition von weiblichen Kaninchen mit dem Impfstoff vor der Befruchtung sowie in der Trächtigkeit ergaben sich keine Wirkungen auf die Entwicklung des Embryos oder Fetus.

Das Adjuvans AF03 war nicht mutagen oder klastogen; es induzierte in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung vorübergehende entzündliche Veränderungen (bei Ratten und Kaninchen). Die an Ratten und Kaninchen mit AF03 durchgeführten Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität zeigten keine Wirkungen auf die weibliche Fruchtbarkeit, Trächtigkeit, Entwicklung des Embryos oder Fetus sowie frühe postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Antigen:

Thiomersal
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Dinatriumphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit Adjuvans:

Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Dinatriumphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke

Zum Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Monate

Nach dem Mischen muss HUMENZA im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden und ist innerhalb von 24 Stunden zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen nach dem Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält:

- Eine Packung mit 10 Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit 1,5 ml Suspension mit Stopfen (Chlorobutyl).
- Eine Packung mit 10 Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit 4,5 ml Emulsion mit Stopfen (Chlorobutyl).

Anzahl der Dosen nach dem Beimischen des Inhalts der Antigen-Durchstechflasche in die Adjuvans-Durchstechflasche: 10 Dosen zu je 0,5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

HUMENZA besteht aus 2 separaten Durchstechflaschen:

- Eine Durchstechflasche enthält das Antigen (Suspension)
- Eine Durchstechflasche enthält das Adjuvans (Emulsion)

Die beiden Komponenten müssen vor dem Gebrauch vermischt werden.

Anweisungen für das Vermischen des Impfstoffs:

1. Vor dem Mischen sollte der Inhalt der beiden Durchstechflaschen (Antigen und Adjuvans) Raumtemperatur erreicht haben; dazu die Durchstechflaschen jeweils vorsichtig zwischen den Händen rollen. Per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen untersuchen. Falls solche (einschließlich Gummipartikel vom Stopfen) beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
2. Der Impfstoff wird vermischt, indem der gesamte Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem Antigen mittels einer Spritze entnommen wird und in die Durchstechflasche mit dem Adjuvans gegeben wird.
3. Nach Zugabe des Antigens zum Adjuvans sollte die Mischung mittels rotierender Bewegungen vorsichtig mindestens fünfmal geschüttelt werden. Der vermischte Impfstoff ist eine weiße undurchsichtige Emulsion.
4. Nach dem Vermischen entspricht die Menge von HUMENZA mindestens 6 ml) und reicht für die Verabreichung von mehreren Dosen (Mehrdosenbehältnis). Angaben bezüglich der zu verabreichenden Impfdosis siehe empfohlene Dosierung in Abschnitt 4.2.
5. Nach dem Mischen muss HUMENZA in einem Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt (den Impfstoff niemals einfrieren) und innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.
6. Um die Nachverfolgung und die rechtzeitige Entsorgung von angebrochenen Durchstechflaschen zu erleichtern, sollten Datum und Uhrzeit des Mischens auf der Adjuvans-Durchstechflasche deutlich lesbar vermerkt werden.

Anweisungen für die Verabreichung des Impfstoffs:

1. Vor der Injektion sollte der Impfstoff Raumtemperatur erreicht haben. Hierfür kann die Durchstechflasche vorsichtig zwischen den Händen gerollt werden (nicht länger als 5 Minuten).
2. Vor jeder Verabreichung sollte das Mehrdosenbehältnis mittels rotierender Bewegungen vorsichtig mindestens fünfmal geschüttelt werden.
3. Der Inhalt des Mehrdosenbehältnisses sowie der Spritze nach dem Aufziehen muss per Augenschein inspiziert werden. Der Impfstoff hat das Aussehen einer weißen undurchsichtigen Emulsion. Bei Abweichungen von diesen Beschreibungen und/oder der Beobachtung von Fremdpartikeln (einschließlich Gummipartikel vom Stopfen) ist der Impfstoff zu entsorgen.
4. Jede Impfdosis von 0,5 ml oder 0,25 ml (halbe Impfdosis) muss mit einer neuen sterilen Injektionsspritze aufgezogen und intramuskulär verabreicht werden.

Ein angebrochenes Mehrdosenbehältnis muss sofort entsorgt werden, wenn:

- das Aufziehen einer Dosis nicht vollständig unter sterilen Bedingungen erfolgte.
- der Verdacht besteht, dass die angebrochene Durchstechflasche kontaminiert wurde.
- eine sichtbare Kontamination vorliegt, z. B. bei verändertem Aussehen.

Um die Nachverfolgbarkeit des Produkts, das der jeweilige Geimpfte erhalten hat, sicherzustellen, sollten der Name des Impfstoffs und die Chargennummern anhand der mit der Packung mit den Durchstechflaschen mit Adjuvans und Antigen gelieferten Aufkleber dokumentiert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
F-69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur (<http://www.ema.europa.eu>) verfügbar.