

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	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.

ANHANG II

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

A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des (der) Wirkstoff(s)(e) biologischen Ursprungs

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val-de-Reuil
Frankreich

Sanofi Pasteur
Campus Mérieux
1541, avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Frankreich

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val-de-Reuil
Frankreich

Sanofi Pasteur
Campus Mérieux
1541, avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Frankreich

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist (sind), angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

HUMENZA 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 HUMENZA den offiziell bekannt gegebenen Pandemievirusstamm berücksichtigt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten Maßnahmen zur Erleichterung der Identifizierung und Nachverfolgbarkeit des A/H1N1-Impfstoffs, der an den einzelnen Patienten verabreicht wird, vereinbaren, um so Anwendungsfehler zu minimieren und den Geimpften und Ärzten bei der Meldung von Nebenwirkungen zu helfen. Dies kann die Bereitstellung von Aufklebern mit aufgedrucktem Namen und Chargennummer des Impfstoffs mit jeder Impfstoffpackung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beinhalten.

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten Mechanismen vereinbaren, um Patienten und Ärzten kontinuierlich Zugang zu den aktuellen Informationen bezüglich HUMENZA zu gewährleisten.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den Mitgliedsstaaten vereinbaren, gezielte Kommunikationen an Ärzte mit folgenden Inhalten zur Verfügung zu stellen:
 - Die korrekte Herstellung des Impfstoffs vor der Anwendung.
 - Unerwünschte Ereignisse, welche bevorzugt gemeldet werden sollten, d. h. tödliche und lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse, unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI).
 - Die minimalen Angaben, welche bei Einzelfallberichten übermittelt werden sollen, um die Bewertung und Identifizierung des Impfstoffs, der an die einzelne Person verabreicht wurde, zu ermöglichen, einschließlich Name des Impfstoffs, Impfstoffhersteller und Chargennummer.
 - Falls ein spezielles Meldesystem eingerichtet wird, wie Nebenwirkungen zu melden sind.
- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

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

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, so wie in Version 10.0 beschrieben, vorgelegt in Modul 1.8.1 des Antrags auf Zulassung, etabliert und funktionsfähig ist, bevor das Produkt vermarktet wird und solange das vermarktete Produkt verwendet wird.

PSUR-Vorlagen während der Influenza-Pandemie:

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

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 7.0 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für den jährlichen Bewertungsbericht zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

Klinisch	Unabhängig von der Kohortensicherheitsstudie (9.000 Probanden) verpflichtet sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Durchführung einer prospektiven klinischen Studie zur Sicherheit nach Zulassung (N = 3.000 Probanden ab 6 Monaten) Der RMP (Risk Management Plan) wird innerhalb von 15 Kalendertagen nach Erhalt der Opinion mit Informationen zu dieser Studie aktualisiert.	Initiierung der Studie bis Juli 2010
Pharmakovigilanz	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich zur Aktualisierung des Beobachtungsstudienprotokolls mit der Untersuchung auf Autoantikörper bei Patienten mit visuellen bzw. okulären Ereignissen während der Nachuntersuchung im Rahmen der Studie.	Das aktualisierte prospektive Kohortensicherheitsstudienprotokoll ist innerhalb einer Woche nach der Kommissionsentscheidung zur Marktzulassung einzureichen.
Pharmakovigilanz	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich entsprechend RMP (Risk Management Plan) zur Einreichung der Daten aus dem Schwangerschaftsregister.	Die Ergebnisse sind in Form eines vereinfachten regelmäßigen Berichts über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR) einzureichen.
Pharmakovigilanz	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die Ergebnisse einer prospektiven Kohortensicherheitsstudie an mindestens 9.000 Probanden unterschiedlicher Altersgruppen, einschließlich immungeschwächter Studienteilnehmer, entsprechend dem in dem „Risk Management Plan“ vorgelegten Protokoll übermitteln.	Zwischen- und Endergebnisse sind gemäß Studienprotokoll einzureichen.
Pharmakovigilanz	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich zur Vorlage eines Plans zur Festlegung der Quellen, die für die Erfassung der sicherheitsrelevanten Daten in Bezug auf immungeschwächte Patienten im Rahmen der prospektiven Kohortensicherheitsstudie herangezogen werden.	Das aktualisierte prospektive Kohortensicherheitsstudienprotokoll ist innerhalb einer Woche nach der Kommissionsentscheidung zur Marktzulassung einzureichen.

Pharmakovigilanz	Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die Ergebnisse der GBS-Beobachtungsstudie vorlegen.	Zwischen- und Endergebnisse sind gemäß Studienprotokoll einzureichen.
------------------	---	---

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG, DIE 1 PACKUNG MIT 10 DURCHSTECHFLASCHEN MIT SUSPENSION
(ANTIGEN) UND 1 PACKUNG MIT 10 DURCHSTECHFLASCHEN MIT EMULSION
(ADJUVANS) ENTHÄLT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

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

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

* angezüchtet in Hühnereiern

** Hämagglutinin

AF03 als Adjuvans, bestehend aus Squalen, Sorbitanoleat, Polyoxyethylen-Cetostearylether und Mannitol

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Thiomersal

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Dinatriumphosphat-Dihydrat

Kaliumdihydrogenphosphat

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension und Emulsion zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion

10 Durchstechflaschen mit Suspension (Antigen)

10 Durchstechflaschen mit Emulsion (Adjuvans)

Anzahl der Dosen nach Beimischen des Inhaltes der Antigen-Durchstechflasche in die Adjuvans-Durchstechflasche: **10 Dosen** mit jeweils 0,5 ml Impfstoff.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskulär verabreichen.

Vor Gebrauch schütteln.

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNTINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

VOR GEBRAUCH ANTIGEN DER ADJUVANS-DURCHSTECHEFLASCHE BEIMISCHEN

8. VERFALLDATUM

VERWENDBAR BIS: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

Nach dem Vermischen im Kühlschrank lagern und innerhalb von 24 Stunden verbrauchen.

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

Gemäß den lokalen Vorschriften entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
69007 Lyon – Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 10 DURCHSTECHFLASCHEN SUSPENSION (ANTIGEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Antigen-Suspension für die HUMENZA-Emulsion zur Injektion

2. WIRKSTOFF(E)

Influenza-Spaltvirus, inaktiviert, das Antigene des folgenden Stammes enthält:
A/California/7/2009 (H1N1)-entsprechender Stamm (NYMC X-179A)..... 30 µg**
Für 1 ml

* angezüchtet in Hühnereiern

** Hämagglutinin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Thiomersal, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zur Injektion
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskulär verabreichen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

VOR GEBRAUCH MIT DEM ADJUVANS MISCHEN

8. VERFALLDATUM

VERWENDBAR BIS: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Gemäß den lokalen Vorschriften entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
69007 Lyon – Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 10 DURCHSTECHFLASCHEN EMULSION (ADJUVANS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adjuvans für die HUMENZA-Emulsion zur Injektion

2. WIRKSTOFF(E)

AF03-Adjuvans bestehend aus Squalen (33 mg), Sorbitanoleat (4,9 mg), Polyoxyethylen-Cetostearylether (6,3 mg), Mannitol (6,1 mg) je 1 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Emulsion zur Injektion
10 Durchstechflaschen
Nach dem Mischen: 10 Dosen zu je 0,5 ml pro Durchstechflasche.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskulär verabreichen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

VOR GEBRAUCH MIT DEM ANTIGEN MISCHEN

8. VERFALLDATUM

VERWENDBAR BIS: MM/JJJJ

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

Nach dem Mischen: innerhalb von 24 Stunden verbrauchen.

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

Gemäß den lokalen Vorschriften entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
69007 Lyon – Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN DURCHSTECHFLASCHE MIT SUSPENSION (ANTIGEN)

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

Antigen für HUMENZA
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H1N1)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch der Adjuvans-Durchstechflasche beimischen.

3. VERFALLDATUM

VERWENDBAR BIS: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Sanofi Pasteur

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN DURCHSTECHFLASCHE MIT EMULSION (ADJUVANS)
--

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

Adjuvans für die HUMENZA-Emulsion zur Injektion
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

VERWENDBAR BIS: MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4,5 ml
Nach Mischen mit dem Antigen: 10 Dosen zu je 0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Sanofi Pasteur

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn sich schwere Nebenwirkungen einstellen oder Nebenwirkungen auftreten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist HUMENZA und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von HUMENZA beachten?
3. Wie ist HUMENZA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist HUMENZA aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST HUMENZA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

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

Eine pandemische Grippe ist eine Art von Influenza, die alle paar Jahrzehnte auftritt und sich schnell weltweit verbreitet. Die Symptome (Krankheitszeichen) einer pandemischen Grippe sind denen einer gewöhnlichen Grippe ähnlich, können aber schwerwiegender sein.

Wird einer Person der Impfstoff verabreicht, produziert das Immunsystem (das körpereigene Abwehrsystem) seinen eigenen Schutz (Antikörper) gegen die Krankheit. Die Grippe kann nicht durch Bestandteile des Impfstoffs verursacht werden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON HUMENZA BEACHTEN?

HUMENZA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie zuvor schon einmal eine plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion auf irgendeinen Bestandteil von HUMENZA (diese sind am Ende der vorliegenden Packungsbeilage aufgelistet) oder auf irgendeine der folgenden Substanzen, die in Spuren vorhanden sein können, hatten: Ovalbumin, Eier- und Hühnerprotein, Neomycin, Octoxinol-9, Formaldehyd. Zeichen einer allergischen Reaktion können juckende Hautausschläge, Atemnot und Schwellung von Gesicht oder Zunge sein. In einer pandemischen Situation kann es angebracht sein, dass Sie den Impfstoff trotzdem erhalten, sofern für den Fall einer allergischen Reaktion eine geeignete medizinische Behandlung unverzüglich verfügbar ist.

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von HUMENZA ist erforderlich,

- wenn Sie zuvor schon einmal eine allergische Reaktion, die nicht plötzlich und lebensbedrohlich war, auf irgendeinen Bestandteil dieses Impfstoffs, auf Thiomersal, Ovalbumin, auf Eier- und Hühnerprotein, Neomycin, Octoxinol-9 oder auf Formaldehyd hatten (siehe Abschnitt 6. Weitere Informationen)
- wenn Sie eine schwere Infektion mit Fieber (über 38 °C) haben. In diesem Fall wird Ihre Impfung im Regelfall verschoben, bis Sie sich besser fühlen. Eine geringfügige Infektion wie eine Erkältung sollte kein Problem darstellen, allerdings sollte Ihr Arzt Sie dahingehend beraten, ob Sie trotzdem mit HUMENZA geimpft werden sollten
- wenn bei Ihnen eine Blutuntersuchung zur Feststellung einer Infektion mit bestimmten Viren durchgeführt wird. In den ersten Wochen nach der Impfung mit HUMENZA kann das Ergebnis dieser Untersuchungen verfälscht sein. Informieren Sie den diese Untersuchungen anfordernden Arzt darüber, dass Sie kürzlich mit HUMENZA geimpft wurden.
- Wie alle Impfstoffe schützt auch HUMENZA eventuell nicht alle geimpften Personen

In allen diesen Fällen, INFORMIEREN SIE IHREN ARZT ODER DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL, da eine Impfung unter Umständen nicht zu empfehlen ist oder verschoben werden muss.

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

Kinder unter 6 Monate:

HUMENZA wird bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.

Bei Anwendung von HUMENZA mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie kürzlich eine andere Impfung erhalten haben.

Es gibt keine Informationen zur Verabreichung von HUMENZA mit anderen Impfstoffen. Falls eine gleichzeitige Verabreichung jedoch nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe in unterschiedliche Gliedmaßen injiziert werden. Sie sollten wissen, dass in diesem Fall die Nebenwirkungen heftiger sein können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, eine Schwangerschaft planen oder wenn Sie stillen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie HUMENZA erhalten sollten.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Einige der in Abschnitt 4 („WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?“) genannten Nebenwirkungen können Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von HUMENZA

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal als Konservierungsmittel; es besteht die Möglichkeit, dass Sie eine allergische Reaktion darauf zeigen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Ihnen bekannte Allergien haben.

3. WIE IST HUMENZA ANZUWENDEN?

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

Der Impfstoff wird in einen Muskel injiziert, vorzugsweise in den Oberarm oder in den vorderen Bereich des Oberschenkels (abhängig von der Muskelmasse).

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

Eine Impfstoffdosis (0,5 ml) wird verabreicht.

Klinische Daten legen nahe, dass eine Einzeldosis ausreichend ist.

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

Ältere Personen über 60 Jahre:

Eine Impfstoffdosis (0,5 ml) wird verabreicht.

Eine zweite Dosis sollte im Abstand von mindestens 3 Wochen nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Kinder ab 6 Monate bis unter 3 Jahre:

Eine halbe Impfstoffdosis (0,25 ml) wird verabreicht.

Falls eine zweite Dosis von 0,25 ml verabreicht wird, muss zwischen den beiden Impfungen ein Abstand von mindestens drei Wochen eingehalten werden.

Kinder unter 6 Monaten:

Zurzeit wird eine Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

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

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Nach der Impfung können allergische Reaktionen auftreten, die in seltenen Fällen zu einem Schock führen können. Ärzten ist diese Möglichkeit bekannt und sie halten für solche Fälle eine Notfallbehandlung bereit.

Bei der Bewertung der möglichen u. g. Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben verwendet:

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Geimpften)

Häufig (bei 1 bis 10 von 100 Geimpften)

Gelegentlich (bei 1 bis 10 von 1.000 Geimpften)

Selten (bei 1 bis 10 von 10.000 Geimpften)

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 Geimpften)

Im Rahmen einer bei Erwachsenen und älteren Personen mit HUMENZA durchgeführten Studie wurden die unten angegebenen Nebenwirkungen beobachtet:

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle.

Häufig: Allgemeines Unwohlsein, Schüttelfrost, Fieber. An der Injektionsstelle: Verhärtung, Rötung, Schwellung, Bluterguss.

Im Rahmen von bei Kindern und Jugendlichen durchgeführten klinischen Studien mit HUMENZA wurden die unten angegebenen Nebenwirkungen beobachtet.

Jugendliche von 9 bis 17 Jahren:

Sehr häufig: Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein, Muskelschmerzen, Schüttelfrost. An der Injektionsstelle: Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung.

Häufig: Fieber, Halsschmerzen, Bluterguss an der Injektionsstelle.

Kinder zwischen 3 und 8 Jahren:

Sehr häufig: Allgemeines Unwohlsein, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber. An der Injektionsstelle: Schmerzen, Rötung, Schwellung, Bluterguss, Verhärtung.

Häufig: Überwärmung an der Injektionsstelle.

Kinder zwischen 24 und 35 Monaten:

Sehr häufig: Allgemeines Unwohlsein, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Fieber. An der Injektionsstelle: Schmerzen, Rötung, Verhärtung, Schwellung.

Häufig: Bluterguss an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Husten.

Kinder zwischen 12 und 23 Monaten:

Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Fieber, außergewöhnliches Weinen. An der Injektionsstelle: Schmerzen, Rötung, Verhärtung, Schwellung.

Häufig: Bluterguss an der Injektionsstelle, Erbrechen, Husten.

Kinder zwischen 6 und 11 Monaten:

Sehr häufig: Reizbarkeit, außergewöhnliches Weinen, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, Erbrechen. An der Injektionsstelle: Schmerzen, Rötung, Verhärtung, Schwellung.

Häufig: Bluterguss an der Injektionsstelle, Durchfall.

In allen Altersgruppen bildeten sich die oben genannten Nebenwirkungen ohne Behandlung innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach dem Auftreten zurück.

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

Sehr selten:

- Hautreaktionen, die über den ganzen Körper verteilt auftreten können, einschließlich Jucken (Pruritus, Urtikaria) und Ausschläge.
- Nebenwirkungen des zentralen Nervensystems:
 - Schmerzen entlang der Nervenbahnen (Neuralgie),
 - Veränderungen beim Empfinden von Berührung, Schmerzen, Wärme und Kälte (Parästhesie),
 - Krampfanfälle in Verbindung mit Fieber,
 - Neurologische Erkrankungen, die zu Nackensteifigkeit, Verwirrtheit, Taubheitsgefühl, Schmerzen und Schwäche der Gliedmaßen, Gleichgewichtsstörungen, Verlust der Reflexe, Lähmungen von Körperteilen oder des gesamten Körpers (Enzephalomyelitis, Neuritis, Guillain-Barré-Syndrom) führen.
- Zeitweilige Verringerung der Anzahl bestimmter Blutbestandteile (Blutplättchen), die zu übermäßigem Auftreten von Blutergüssen oder Blutungen führen kann (vorübergehende Thrombozytopenie); zeitweilige Schwellung der Hals-, Achsel- oder Leistenlymphknoten (vorübergehende Lymphadenopathie).

- Allergische Reaktionen:
 - die in seltenen Fällen bis zum Schock führen (ein Versagen des Kreislaufsystems, das aufgrund eines mangelnden Blutflusses zu den verschiedenen Organen einen medizinischen Notfall verursacht).
 - die in sehr seltenen Fällen Schwellungen beinhalten, häufig an Kopf oder Hals, einschließlich Gesicht, Lippen, Zunge, Rachen oder anderer Körperbereiche (Angioödem).
- Entzündungen von Blutgefäßen (Vaskulitis), die zu Hautausschlägen und in sehr seltenen Fällen zu vorübergehenden Nierenproblemen führen können.

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

Wenn sich schwere Nebenwirkungen einstellen oder Nebenwirkungen auftreten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

5. WIE IST HUMENZA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Bevor der Impfstoff vermischt wird:

Sie dürfen das Antigen (Suspension) und das Adjuvans (Emulsion) nach dem auf Etikett und Verpackung (nach "Verwendbar bis:") angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Nachdem der Impfstoff vermischt wurde:

HUMENZA im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 24 Stunden verwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was HUMENZA enthält

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

Nach dem Mischen:

- Wirkstoff:

Gespaltenes, inaktiviertes Influenzavirus* mit Antigenen des folgenden Stammes:

A/California/7/2009 (H1N1)-entsprechender Stamm (NYMC X-179A).....3,8 Mikrogramm**
pro 0,5-ml-Dosis

* angezüchtet in Hühnereiern

** angegeben in Mikrogramm Hämagglutinin

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

- Adjuvans:

Adjuvans (AF03) bestehend aus Squalen (12,4 Milligramm), Sorbitanoleat (1,9 Milligramm), Polyoxyethylen-Cetostearylether (2,4 Milligramm), Mannitol (2,3 Milligramm) pro 0,5-ml-Dosis

- Sonstige Bestandteile:

Die sonstigen Bestandteile sind: Thiomersal (11,3 Mikrogramm pro 0,5-ml-Dosis), Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie HUMENZA aussieht und Inhalt der Packung

Eine Packung enthält:

- Eine Packung mit 10 Durchstechflaschen mit 1,5 ml Suspension (Antigen).
- Eine Packung mit 10 Durchstechflaschen mit 4,5 ml Emulsion (Adjuvans).

Das Antigen ist eine farblose transparente bis opaleszente Suspension.

Das Adjuvans ist eine weiße undurchsichtige Emulsion.

Nach Beimischen des Inhalts der Durchstechflasche mit dem Antigen in die Durchstechflasche mit dem Adjuvans ist HUMENZA eine Emulsion zur Injektion in einem Mehrdosenbehältnis mit 10 Dosen zu je 0,5 ml. Die Emulsion ist weiß, undurchsichtig.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Sanofi pasteur - Parc Industriel d'Incarville – F-27100 Val-de-Reuil – Frankreich

Sanofi pasteur - Campus Mérieux – 1541, avenue Marcel Mérieux – F-69280 Marcy l'Etoile – Frankreich

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Pasteur MSD

Tél/Tel: +32 2 726.9584

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Pasteur MSD

Tél: +32 2 726.9584

България

Sanofi Pasteur Bulgaria

Тел.: +359 2 980 08 33

Magyarország

sanofi-aventis zrt

Tel.: +36 1 505 1889

Česká republika

Sanofi-aventis, s.r.o.
Tel.: +420 233 086 387
Tel.: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi Pasteur MSD
Tlf: +45 23 32 69 29

Deutschland

Sanofi Pasteur MSD GmbH
Tel: +49 6224.594.0

Eesti

Sanofi-Aventis Estonia LLC
Tel.: +372 627 3473

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España

Sanofi Pasteur MSD S.A.
Tel: +34.91.371.78.00

France

Sanofi Pasteur MSD SNC
Tél: +33.4.37.28.40.00

Ireland

Sanofi Pasteur MSD Ltd
Tel: +353 1 468 5600

Ísland

Sanofi Pasteur MSD
Sími: +32.2.726.95.84

Italia

Sanofi Pasteur MSD Spa
Tel: +39 06.664.09.211

Κύπρος

Γ. Α. Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Sanofi Pasteur GmbH Representative Office
Tel.: +371 671 14978

Lietuva

Sanofi pasteur, vaccines division of
UAB « SANOFI-AVENTIS LIETUVA »
Tel.: +370 5 2730967

Malta

Cherubino Ltd
Tel.: +356 21 343270

Nederland

Sanofi Pasteur MSD
Tel: +31.23.567.96.00

Norge

Sanofi Pasteur MSD
Tlf: +47.67.50.50.20

Österreich

Sanofi Pasteur MSD GmbH
Tel: +43.1.866.70.22.202

Polska

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 05 00

Portugal

Sanofi Pasteur MSD, SA
Tel: +351 21 470 4550

România

Sanofi Aventis Romania SRL
Tel.: +40 21 3047 463

Slovenija

ALPE s.p.
Tel.: +386 1 432 62 38

Slovenská republika

Intecpharma
Tel.: +421 2 547 89 166

Suomi/Finland

Sanofi Pasteur MSD
Puh/Tel: +358.9.565.88.30

Sverige

Sanofi Pasteur MSD
Tel: +46.8.564.888.60

United Kingdom

Sanofi Pasteur MSD Ltd
Tel: +44.1.628.785.291

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt: {MM/JJJJ}

HUMENZA hat eine „bedingte Zulassung“ erhalten.

Das bedeutet, dass noch zusätzliche Daten zu diesem Arzneimittel zu erwarten sind.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, regelmäßig bewerten und falls erforderlich, diese Packungsbeilage aktualisieren.

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

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

Für den seltenen Fall anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs sollten wie bei allen injizierbaren Impfstoffen geeignete medizinische Möglichkeiten zur Überwachung und Behandlung unmittelbar zur Verfügung stehen.

HUMENZA besteht aus 2 separaten Durchstechflaschen:

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

Vor der Anwendung müssen die beiden Komponenten 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 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 3 „Wie ist HUMENZA anzuwenden?“
5. Nach dem Mischen muss HUMENZA in einem Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden. Den Impfstoff niemals einfrieren.
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 dieser Beschreibung und/oder der Beobachtung von Fremdpartikeln (einschließlich Gummipartikel vom Stopfen) ist der Impfstoff zu entsorgen.
4. Jede 0,5-ml-Impfdosis von 0,5 ml oder 0,25 ml (halbe Impfdosis) muss mit einer neuen sterilen Injektionsspritze aufgezogen und in den Muskel verabreicht werden.

HUMENZA darf unter keinen Umständen intravaskulär 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen