Foclivia Injektionssuspension im Mehrfachdosenbehältnis

Pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuroaminidase)* vom Stamm:
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 Mikrogramm**
pro 0,5-ml-Dosis
* in Eiern gezüchtet
** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt
MF59C.1 als Adjuvans, bestehend aus:

Squalen	9,75 Milligramm
Polysorbat 80	1,175 Milligramm
Sorbitantrioleat	1,175 Milligramm

Sonstige Bestandteile:

Thiomersal	0,05 Milligramm

Dies ist ein Mehrfachdosenbehältnis. Die Anzahl der Dosen pro Durchstechflasche ist in Abschnitt 6.5 angegeben.
Dieser Impfstoff entspricht den WHO-Empfehlungen und der EU-Entscheidung für den Pandemiefall.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionssuspension.
Milchigweiße Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Influenza-Prophylaxe bei einer offiziell ausgerufenen Pandemie.
Foclivia sollte gemäß den amtlichen Richtlinien eingesetzt werden

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Personen: 0,5 ml zu einem gewählten Zeitpunkt.
Eine zweite Impfstoffdosis sollte nach einem Zeitraum von mindestens 3 Wochen verabreicht werden Foclivia wurde nach erfolgter Grundimmunisierung am Tag 1 und Tag 22 bei Erwachsenen (zwischen 18 und 60 Jahren) sowie bei älteren Personen (über 60 Jahre) geprüft.
Die Daten hinsichtlich einer dritten Dosis (Auffrischungsimpfung), die 6 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wurde, sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Foclivia bei Personen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten bei Personen zwischen 6 Monaten und 18 Jahren werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.
Es liegen keine Daten zu Kindern unter 6 Monaten vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte durch intramuskuläre Injektion in den Deltamuskel oder den anterolateralen Oberschenkel (abhängig von der Muskelmasse) verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese mit anaphylaktischen (d. h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteile von Eiern, Hühnerproteinen, Kanamycin und Neomycinsulfat, Bariumsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) in diesem Impfstoff. Bei einer Pandemie kann die Verabreichung dieses Impfstoffes aber trotzdem angezeigt sein, vorausgesetzt, dass Einrichtungen zur Wiederbelebung im Bedarfsfall sofort verfügbar sind.
Siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verabreichung dieses Impfstoffes bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit (im Unterschied zu anaphylaktischen Reaktionen) gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Thiomersal sowie gegen Eier, Hühnerproteine, Kanamycin und Neomycinsulfat, Bariumsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) ist besondere Vorsicht geboten.
Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss dafür gesorgt sein, dass für den Fall seltener anaphylaktischer Nebenwirkungen nach Verabreichung des Impfstoffes eine entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung sofort verfügbar sind.
Falls die pandemische Situation dies zulässt, ist die Immunisierung bei Patienten mit schweren fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen zu verschieben.
Foclivia darf unter keinen Umständen intravaskulär oder subkutan verabreicht werden. Daher muss der Arzt/das medizinische Fachpersonal bei Personen mit Thrombozytopenie oder jeglicher Blutgerinnungsstörung, die eine Gegenanzeige für die intramuskuläre Injektion wären, Nutzen und potenzielle Risiken einer

Verabreichung des Impfstoffes beurteilen.
Die Antikörperbildung kann bei Patienten mit endogener oder iatrogener Immunsuppression unzureichend sein.
Möglicherweise wird nicht bei allen geimpften Personen eine schützende Immunantwort ausgelöst (siehe Abschnitt 5.1).
Eine gewisse Kreuzprotektion gegen verwandte H5N1-Virusvarianten wurde in klinischen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).
Da die Verabreichung einer zweiten Dosis empfohlen wird, ist zu beachten, dass keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vorliegen, die die Austauschbarkeit von Foclivia mit anderen monovalenten H5N1-Impfstoffen unterstützen.
Bei Probanden, die mit Focetria, ein MF59C.1-adjuvantierter H1N1-Pandemie-Impfstoff, behandelt wurden, der Foclivia ähnlich ist, wurden Fälle von Konvulsion mit und ohne Fieber berichtet; aus der Anwendung von Foclivia liegen hierzu keine Daten vor.
Die Mehrzahl der fiebrigen Konvulsionen trat bei pädiatrischen Probanden auf. Einige Fälle wurden bei Probanden mit Epilepsie in der Anamnese beobachtet. Besondere Aufmerksamkeit ist auf solche Personen zu richten, die an Epilepsie leiden, und der Arzt sollte die Personen (oder Eltern) über das mögliche Auftreten von Konvulsionen informieren (siehe Abschnitt 4.8).
Synkope (bewusstlos werden) kann nach oder sogar vor jeglicher Impfung als psychisch bedingte Antwort auf die Nadelinjektion auftreten. Dies kann mit einigen neurologischen Anzeichen, wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen während der Erholung einhergehen. Es ist wichtig Vorkehrungen zu treffen, um Verletzung durch die Synkope zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Foclivia sollte nicht gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden. Falls die gleichzeitige Verabreichung mit einem anderen Impfstoff aber angezeigt ist, sollte die Applikation in unterschiedliche Gliedmaßen erfolgen. Es ist zu beachten, dass es gegebenenfalls zu einer Intensivierung von Nebenwirkungen kommen kann.
Die Immunantwort kann bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung vermindert sein.
Nach der Influenza-Impfung können falsch positive Ergebnisse bei serologischen Tests unter Anwendung der ELISA-Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen Human-Immunodeficiency-Virus-1 (HIV1), Hepatitis C-Virus und vor allem gegen HTLV-1 erhalten werden. In solchen Fällen ist das Ergebnis der Western-Blot-Methode negativ. Diese vorübergehend falsch positiven Ergebnisse könnten durch die IgM-Bildung als Antwort auf den Impfstoff bedingt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Foclivia wurde nicht bei schwangeren Frauen geprüft.
Es liegen Daten zur Sicherheit vor, allerdings für Frauen, die gegenüber Focetria (ein H1N1-Pandemie-Impfstoff, der Foclivia ähnlich ist) exponiert waren, welches dieselbe Menge MF59C.1 enthält wie Foclivia. Nebenwirkungsmeldungen aus der Spontanerfassung nach Markteinführung und aus einer Interventionsstudie ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen einer Focetria-Exposition in Bezug auf die Schwangerschaft. Darüber hinaus zeigten zwei große Beobachtungsstudien, die die Sicherheit einer Focetria-Exposition in der Schwangerschaft beurteilen sollten, keine Zunahme der Häufigkeit von Schwangerschaftsdiabetes, Präeklampsie, Schwangerschaftsabbrüchen, Totgeburten, niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburt, Tod des Neugeborenen und kongenitalen Missbildungen bei fast 10 000 geimpften schwangeren Frauen und ihrem Nachwuchs im Vergleich zur ungeimpften Kontrolle.
Nutzen und potenzielle Risiken der Anwendung dieses Impfstoffes bei schwangeren Frauen müssen unter Berücksichtigung amtlicher Empfehlungen vom Arzt/medizinischen Fachpersonal beurteilt werden.

Stillzeit

Der Impfstoff kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Einige der in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführten Effekte können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene und ältere Personen (über 18 Jahre)

In klinischen Studien mit dem pandemischen adjuvantierten H5N1-Modell-Impfstoff bei Erwachsenen und älteren Personen (siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen) waren die meisten Reaktionen leichter Natur, von kurzer Dauer und qualitativ ähnlich den durch herkömmliche, saisonale Influenza-Impfstoffe hervorgerufenen Reaktionen. Es ist weithin akzeptiert, dass es aufgrund des Adjuvans, das zur Steigerung der Immunogenität dient, etwas häufiger zu Lokalreaktionen (meist leichte Schmerzen) kommt als bei herkömmlichen Influenza-Impfstoffen ohne Adjuvans. Nach der zweiten Dosis traten im Vergleich zur ersten Applikation

weniger Reaktionen auf.

Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

In einer klinischen Phase-II-Studie (Studie V87P6) wurde die Sicherheit eines pandemischen adjuvantierten H5N1-Modell-Impfstoffes bei Kindern und Jugendlichen untersucht (siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen).

Unabhängig vom Alter war die Reaktogenität nach der ersten Dosis größer als nach der zweiten Impfung. Die Reaktogenität nach der dritten Dosis, die 12 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht wurde, war größer als nach der ersten und nach der zweiten Dosis. Die Prozentsätze der Probanden, die über lokale Reaktionen berichteten, waren in den älteren Altersgruppen höher, vor allem aufgrund einer größeren Zahl von berichteten Schmerzen. Bei Kleinkindern gehörten Erythem und Druckempfindlichkeit zu den in systematischen Datenerhebungen am häufigsten berichteten lokalen Reaktionen; Reizbarkeit und unübliches Weinen waren die am häufigsten berichteten systemischen Reaktionen. Bei Kindern und Jugendlichen waren in systematischen Datenerhebungen Schmerzen die am häufigsten berichteten lokalen Reaktionen und Ermüdung und Kopfschmerzen die am häufigsten berichteten systemischen Reaktionen. In allen Altersgruppen berichtete nur ein geringer Prozentsatz der Probanden über Fieber. Die Daten zur Sicherheit eines ähnlichen Pandemie-Impfstoffes (Focetria H1N1v) nach der ersten und zweiten Dosis bei Kindern und Jugendlichen weisen auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil hin wie das für die aH5N1-Modell-Impfstoff-Formulierung (Foclivia).

Im Folgenden wird die Häufigkeit von Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung aufgelistet.

- ***Klinische Studien***

Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen und älteren Personen (über 18 Jahren)

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde in vier klinischen Studien mit verschiedenen Influenzastämmen und Formulierungen (H5N3, H9N2 und H5N1) evaluiert; 3696 Erwachsene und ältere Personen wurden geimpft. Von diesen Probanden erhielten 3618 den Modell-Impfstoff Foclivia (A/H5N1) (siehe Abschnitt 5.1).

Die in klinischen Studien mit dem Modell-Impfstoff Foclivia aufgetretenen Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Bei den über 60jährigen Probanden traten im Vergleich mit der Gruppe der 18 bis 60jährigen weniger Nebenwirkungen auf.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig (>1/100, <1/10): Kopfschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig (>1/100, <1/10): Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig (>1/100, <1/10): Arthralgie und Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig (>1/100, <1/10): Rötungen, Schwellungen, Verhärtungen, Ekchymose und Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Erschöpfung und Frösteln

Die Mehrzahl dieser Reaktionen klingt im Allgemeinen innerhalb von 1–2 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

Eine klinische Studie (Studie V87P6) wurde mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff (n=334) im Vergleich zu saisonalem Influenzaimpfstoff (n=137) durchgeführt.

	Erste Dosis	***Zweite Dosis (21 Tage nach der ersten Dosis)***	***Dritte Dosis (12 Monate nach der zweiten Dosis)***
	Adjuvantierter H5N1-Impfstoff		
Kleinkinder (6 bis < 36 Monate)	***N=145***	***N=138***	***N=124***
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	76%	68%	80%
Lokal	47%	46%	60%
Systemisch	59%	51%	54%
Fieber ≥ 38 ºC (≥ 40ºC)	0%	0%	0%
Sonstige Nebenwirkungen	54%	49%	35%
Kinder (3 bis < 9 Jahre)	***N=96***	***N=93***	***N=85***
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	72%	68%	79%
Lokal	66%	58%	74%
Systemisch	32%	33%	45%
Fieber ≥ 38 ºC (≥ 40ºC)	4%	2%	6%
Sonstige Nebenwirkungen	36%	31%	19%
Jugendliche (9 bis < 18 Jahre)	***N=93***	***N=91***	***N=83***
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	91%	82%	89%

Lokal	81%	70%	81%
Systemisch	69%	52%	69%
Fieber ≥ 38 ºC (≥ 40ºC)	0%	1%	2%
Sonstige Nebenwirkungen	30%	27%	22%

Focetria (H1N1v)

In der Woche nach Impfung mit Focetria H1N1v von 77 Kindern im Alter von 3-8 Jahren und 80 Kindern und Jugendlichen im Alter von 9-17 Jahren wurden für die 7,5-µg-Formulierung die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

	Injektion 1	***Injektion 2***
Kinder (im Alter von 3 bis 8 Jahren)	***N=77***	***N=75***
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	74%	69%
Lokal	62%	56%
Systemisch	39%	35%
Fieber ≥ 38 °C bis 38,9° C	4%	1%
Fieber 39 °C bis 39,9 °C	0%	1%
Fieber ≥ 40 °C	0%	0%
Sonstige Nebenwirkungen	14%	17%
Jugendliche (im Alter von 9 bis17 Jahren)	***N=80***	***N=79***
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	79%	66%
Lokal	70%	58%
Systemisch	45%	30%
Fieber ≥ 38 °C bis 38,9° C	3%	1%
Fieber 39 °C bis 39,9 °C	0%	0%
Fieber ≥ 40 °C	0%	0%
Sonstige Nebenwirkungen	13%	10%

Die Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren weisen auf eine leichte Abnahme der Reaktogenität nach der zweiten Dosis und keinen Anstieg der Fieberhäufigkeiten hin.

Sehr häufige Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 17 Jahren: Schmerz, Verhärtung und Erythem, allgemeines Krankheitsgefühl, Myalgie, Kopfschmerzen und Erschöpfung.

In der Woche nach Impfung mit Focetria H1N1v von 73 Säuglingen im Alter von 6-11 Monaten und 73 Kleinkindern im Alter von 12-35 Monaten wurden für die 7,5-µg-Formulierung die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

	Injektion 1	***Injektion 2***
Säuglinge (im Alter von 6 bis 11 Monaten)	***N=73***	***N=68***
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	79%	65%
Lokal	44%	26%
Systemisch	70%	56%
Fieber ≥ 38 °C bis 38,9° C	11%	9%
Fieber 39 °C bis 39,9 °C	3%	4%
Fieber ≥ 40 °C	0%	0%
Sonstige Nebenwirkungen	32%	31%
Kleinkinder (im Alter von 12 bis 35 Monaten)	***N=73***	***N=71***
Nebenwirkungen irgendwelcher Art	70%	71%
Lokal	51%	49%
Systemisch	60%	49%
Fieber ≥ 38 °C bis 38,9° C	10%	11%
Fieber 39 °C bis 39,9 °C	4%	1%
Fieber ≥ 40 °C	1%	0%
Sonstige Nebenwirkungen	21%	24%

Die Daten von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6-35 Monaten weisen auf eine leichte Abnahme der Reaktogenität nach der zweiten Dosis und keinen Anstieg der Fieberhäufigkeiten hin.

Sehr häufige Nebenwirkungen, die bei 146 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6-35 Monaten berichtet wurden, sind:

Druckschmerz, Erythem, Reizbarkeit, unübliches Weinen, Schläfrigkeit, Diarrhö, Erbrechen und Änderung von Essgewohnheiten. Verhärtung und Ekchymose waren sehr häufige Nebenwirkungen bei Kleinkindern, traten bei Säuglingen aber weniger häufig auf.

- ***Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung***

Zusätzlich zu den in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen in der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung im Zusammenhang mit Focetria H1N1v berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Lymphadenopathie
Herzerkrankungen
Palpitation, Tachykardie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Asthenie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Muskelschwäche, Schmerz in den Extremitäten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Husten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Generalisierte Hautreaktionen, einschließlich Pruritus, Urtikaria oder nicht-spezifischer Ausschlag; Angioödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz und Diarrhö.
Erkrankungen des Nervensystems
Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Synkope. Neurologische Störungen wie z.B. Neuralgie, Parästhesie, Konvulsionen und Neuritis.
Erkrankungen des Immunsystems
Allergische Reaktionen, Anaphylaxie einschließlich Dyspnoe, Bronchospasmus, Kehlkopfödem, welche in seltenen Fällen zu Schock führten.
Nach der Markteinführung wurde in Anwendungsbeobachtungen mit adjuvantierten interpandemischen trivalenten Impfstoffen mit ähnlicher Zusammensetzung wie die von Foclivia (ein MF59C.1-adjuvantierter H1N1-Pandemie-Impfstoff) über folgende zusätzliche Nebenwirkungen berichtet:
Selten (>1/10 000, <1/1 000):
Thrombozytopenie (einige sehr seltene Fälle waren schwerwiegend mit Thrombozytenzahl kleiner als 5 000 pro mm^3).
Sehr selten (<1/10 000):
Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung und exsudatives Erythema multiforme.
Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.
Nebenwirkung(en) aus Anwendungsbeobachtungen mit dem pandemischen Impfstoff: nicht zutreffend.
Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel und könnte dadurch Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen (siehe Abschnitt 4.4).
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff,
ATC-Code: J07BB02
Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit den H5N1-Modell-Impfstoffen, so genannten Mock-up-Vakzinen, nach Applikation von zwei 7,5-Mikrogramm-Dosen.
Modell-Impfstoffe enthalten Influenza-Antigene, die sich von jenen in den derzeit zirkulierenden Influenzaviren unterscheiden. Diese Antigene können als „neue“ Antigene angesehen werden und simulieren eine Situation, in der die Zielpopulation für die Impfung immunologisch naiv ist. Die mit einem Modell-Impfstoff erhaltenen Daten dienen zur Entwicklung einer Impfstrategie, die wahrscheinlich für den pandemischen Impfstoff verwendet wird: mit Modell-Impfstoffen gewonnene klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten sind relevant für die pandemischen Impfstoffe.
Erwachsene (18-60 Jahre)
Eine klinische Phase-II-Studie (Studie V87P1) wurde mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff bei 312 gesunden Erwachsenen durchgeführt. Zwei Dosen des Impfstoffes, der H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg Hämagglutinin (HA)/Dosis, adjuvantiert) enthielt, wurden in einem Abstand von 3 Wochen an 156 Pro-

banden verabreicht.
In einer anderen klinischen Prüfung (Phase III) (Studie V87P13) wurden 2693 gesunde Erwachsene aufgenommen und erhielten in einem Abstand von 3 Wochen zwei Dosen des Impfstoffes, der H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7,5 µg HA/Dosis, adjuvantiert) enthielt. Die Immunogenitätsergebnisse wurden in einer Untergruppe (N=197) der Studie ermittelt.
Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 wurden bei Erwachsenen mittels Single Radial Hemolysis (SRH) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich.

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 21 Tage nach der 2. Dosis N=149	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=197
Seroprotektionsrate (95% KI)*	85% (79-91)	91% (87-95)
Serokonversionsrate (95% KI)*	85% (78-90)	78% (72-84)
Serokonversionsfaktor (95% KI)**	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)
Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=69	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=128
Baseline Serostatus	< 4 mm^2	≥ 4 mm^2
Seroprotektionsrate (95% KI)*	87% (77-94)	94% (88-97)
Serokonversionsrate (95% KI)*	87% (77-94)	73% (65-81)
Serokonversionsfaktor (95% KI)**	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)

* gemessen mit SRH ≥ 25 mm^2
** geometrische Mittelwerte des SRH

Die MicroNeutralization (MN)-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 zeigen eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate im Bereich zwischen 67% (60-74) und 85% (78-90) bzw. 65% (58-72) und 83% (77-89). Die Immunantwort auf die Impfung, die mit Hilfe des MN-Tests beurteilt wurde, entspricht den mittels SRH gemessenen Ergebnissen.
Die Antikörperpersistenz nach der Grundimmunisierung wurde in dieser Population mittels Hämagglutinationshemmung (HAH), SRH und MN-Test bestimmt. Im Vergleich zum Tag 43 waren die Antikörpertiter am Tag 202 nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas um die Hälfte bis ein Fünftel der vorherigen Werte reduziert.

Ältere Personen (> 60 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 wurden bei Probanden über 60 Jahren (eine begrenzte Zahl der Probanden war älter als 70 Jahre) in zwei klinischen Studien mittels SRH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 21 Tage nach der 2. Dosis N=84	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=210
Seroprotektionsrate (95% KI)*	80% (70-88)	82% (76-87)
Serokonversionsrate (95% KI)*	70% (59-80)	63% (56-69)
Serokonversionsfaktor (95% KI)**	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)
Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=66	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=143
Baseline-Serostatus	< 4 mm^2	≥ 4 mm^2
Seroprotektionsrate (95% KI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversionsrate (95% KI)*	82% (70-90)	54% (45-62)
Serokonversionsfaktor (95% KI)**	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

* gemessen mit SRH ≥ 25 mm^2
** geometrische Mittelwerte des SRH

Die MN-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 zeigen eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate im Bereich zwischen 57% (50-64) und 79% (68-87) bzw. 55% (48-62) und 58% (47-69). Die MN-Ergebnisse weisen ähnlich wie die SRH-Ergebnisse auf eine starke Immunantwort nach Abschluss der Grundimmunisierung bei einer älteren Probandenpopulation hin.
Die Antikörperpersistenz nach der Grundimmunisierung in dieser Population, die mittels HAH, SRH und MN-Test bestimmt wurde, war am Tag 202 im Vergleich zum Tag 43 nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas, wie mit dem HAH, SRH und MN-Test ermittelt, um die Hälfte bis ein Fünftel der Werte nach der Impfung reduziert. Bis zu 50% der älteren Probanden, die mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff immunisiert worden waren, zeigten 6 Monate später eine Seroprotektion.

Auffrischungsdosis

Eine dritte (Auffrischungs)-Dosis des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffes wurde ab 6 Monaten nach der Grundimmunisierung verabreicht. Die SRH-Ergebnisse sind nachstehend angegeben.
Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 wurden mittels SRH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Studie V87P1 Erwachsene Auffrischungsdosis (6 Monate nach der 2. Dosis)	Studie V87P1 Ältere Personen Auffrischungsdosis (6 Monate nach der 2. Dosis)
SRH	N=71	N=38
Seroprotektionsrate (95% KI)*	89% (79-95)	84% (69-94)
Serokonversionsrate (95% KI)*	83% (72-91)	63% (46-78)
Serokonversionsfaktor (95% KI)**	5,96 (4,72-7,53)	5,15 (3,46-7,66)

* gemessen mit SRH ≥ 25 mm^2
** geometrische Mittelwerte des SRH
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Auffrischungsdosis bei älteren Personen vor.

- ***Unterstützende Daten bei Erwachsenen und älteren Populationen***

In zwei Dosisfindungsstudien erhielten 78 Erwachsene einen adjuvantierten Modell-Impfstoff (H5N3 oder H9N2). Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N3 (A/Ente/Singapur/97) in drei verschiedenen Dosierungen (7,5; 15 und 30 µg HA/Dosis) verabreicht.
Zur Überprüfung auf Immunogenität gegen das ursprüngliche H5N3 und eine Reihe von H5N1-Isolaten wurden Serumproben untersucht.
Die im SRH-Test gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von 7,5 µg 100% der Probanden eine Seroprotektion und 100 % eine Serokonversion erreichten. Der adjuvantierte Impfstoff vermittelte darüber hinaus aufgrund einer entsprechenden Antikörperbildung eine Kreuzprotektion gegen 2003 und 2004 isolierte H5N1-Stämme, die im Vergleich zu den ursprünglichen Stämmen eine gewisse Antigenverschiebung aufweisen.
Im Abstand von vier Wochen wurden zwei Dosen eines Impfstoffes mit dem Stamm H9N2 (A/Huhn/Hongkong/G9/97) in vier verschiedenen Dosierungen (3,75; 7,5; 15 und 30 µg HA/Dosis) verabreicht. Die mittels HAH gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von 7,5 µg 92 % der Probanden eine Seroprotektion und 75 % eine Serokonversion erreichten.

Kreuzreaktivität

Erwachsene (18-60 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Turkey/Turkey/05 wurden nach der 2. Dosis bei Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 21 Tage nach der 2. Dosis N=70	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95% KI)*	70% (58-80)	59% (52-66)
	Serokonversionsrate (95% KI)*	n.a.***	49% (42-56)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)**	n.a.***	2,37 (2,1-2,67)
	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 21 Tage nach der 2. Dosis N=70	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=197
		N=69	N=197
HAH	Seroprotektionsrate (95% KI)°	36% (25-49)	23% (18-30)
	Serokonversionsrate (95% KI)°	n.a.***	19% (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)°°	n.a.***	1,92 (1,64-2,25)

* gemessen mit SRH ≥ 25 mm^2
** geometrische Mittelwerte des SRH
° gemessen mit dem HAH ≥ 40
°° geometrische Mittelwerte des HAH
*** In V87P1: Baseline nicht bestimmt
Die MN-Ergebnisse für die klinischen Studien in der oben angeführten Tabelle zeigten eine Seroprotektionsrate und eine Serokonversionsrate gegen A/Turkey/Turkey/05 zwischen 27% (17-39) (V87P1) und 39% (32-46) (V87P13) bzw. eine Serokonversionsrate von 36% (29-43) für die V87P13-Studie. Die MN-Ergebnisse in V87P13 zeigten GMR gegen A/Turkey/Turkey/05 von 2,77 (2,4-3,2).

Ältere Personen (> 60 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Turkey/Turkey/05 wurden nach der 2. Dosis bei älteren Personen >60 Jahren mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 21 Tage nach der 2. Dosis N=37	Studie V87P13 21 Tage nach der 2. Dosis N=207
SRH	Seroprotektionsrate (95% KI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Serokonversionsrate (95% KI)*	n.a.***	48% (41-55)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)**	n.a.***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HAH	Seroprotektionsrate (95% KI)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Serokonversionsrate (95% KI)°	n.a.***	19% (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)°°	n.a.***	1,79 (1,56-2,06)

* gemessen mit SRH ≥ 25 mm^2
** geometrische Mittelwerte des SRH
° gemessen mit dem HAH ≥ 40
°° geometrische Mittelwerte des HAH
*** In V87P1: Baseline nicht bestimmt

Die MN-Ergebnisse für die klinischen Studien in der oben angeführten Tabelle zeigten eine Seroprotektionsrate gegen A/Turkey/Turkey/05 zwischen 11% (3-25) (V87P1) und 30% (24-37) (V87P13) und eine Serokonversionsrate von 25% (19-31) für die V87P13-Studie. Die MN-Ergebnisse in V87P13 zeigten GMR gegen A/Turkey/Turkey/05 von 2,01 (1,78-2,26).

- ***Daten bei Kindern und Jugendlichen***

Eine klinische Prüfung (Studie V87P6) wurde mit einem H5N1-Impfstoff kombiniert mit einem MF59C.1-Adjuvans bei 471 Kindern zwischen 6 Monaten und 17 Jahren durchgeführt. Zwei Dosen von 7,5 Mikrogramm wurden in einem Abstand von drei Wochen und eine dritte Dosis 12 Monate nach der ersten Dosis verabreicht. 3 Wochen nach der 2. Impfung (Tag 43) erzielten alle Altersgruppen (d.h. 6-35 Monate, 3-8 Jahre und 9-17 Jahre) hohe Antikörpertiter gegen (A/Vietnam/1194/2004), die mit SRH und HAH gemessen wurden und in der untenstehenden Tabelle* angeführt sind. In dieser Studie wurden keine impfstoffbedingten schweren Nebenwirkungen beobachtet.

		Kleinkinder (6-< 36 Monate)	***Kinder (3-< 9 Jahre)***	***Jugendliche (9-< 18 Jahre)***
		N=134	***N=91***	***N=89***
HAH	Seroprotektions-rate (95% KI)	97%	97%	89%
	Tag 43	(92-99)	(91-99)	(80-94)
	Serokonversions-faktor (95% KI)	129	117	67
	Tag 43 bis Tag 1	(109-151)	(97-142)	(51-88)
	Serokonversions-rate (95% KI)	97%	97%	89%
	Tag 43	(92-99)	(91-99)	(80-94)
SRH		***N=133***	***N=91***	***N=90***
	Seroprotektions-rate (95% KI)	100%	100%	100%
	Tag 43	(97-100)	(96-100)	(96-100)
	Serokonversions-faktor (95% KI)	16	15	14
	Tag 43 bis Tag 1	(14-18)	(13-17)	(12-16)
	Serokonversions-rate (95% KI)	98%	100%	99%
	Tag 43	(95-100)	(96-100)	(94-100)

* Angesichts fehlender CHMP-Immunogenitätskriterien für Kinder wurden die CHMP-Immunogenitätskriterien zur Bewertung von saisonalen Grippeimpfstoffen bei Erwachsenen auf die nach der Impfung der Kinder erhaltenen serologischen Daten angewendet. Die Relevanz für den klinischen Schutz ist jedoch nicht bekannt.

Die MN-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 zeigen eine Seroprotektionsrate von 99% (95% KI: 94-100), eine Serokonversionsrate im Bereich zwischen 97% (95% KI: 91-99) und 99% (95% KI: 96-100) und eine GMR im Bereich zwischen 29 (95% KI: 25-35) und 50 (95% KI: 44-58).

Ergebnisse zur Immunogenität mit Focetria H1N1v (Studie V111_03):

Die Seroprotektionsrate, die Serokonversionsrate (bestimmt mittels HAH) und der Serokonversionsfaktor (bestimmt als geometrischer Mittelwert von HAH) in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H1N1 wurden nach Verabreichung von einer und zwei 7.5-µg-Dosen Focetria bei 70 Kindern und Jugendlichen (9-17 Jahre), 60 Kindern (3-8 Jahre), 58 Kindern (12-35 Monate) und 49 Säuglingen (6-11 Monate) bestimmt. Die CHMP Immunogenitätskriterien für Erwachsene (18-60 Jahre) wurden nach der ersten und der zweiten Dosis in allen Altersgruppen erreicht (in der Gesamtpopulation und in der seronegativen Untergruppe).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Foclivia von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Populationen bei der aktiven Immunisierung gegen H5N1 zurückgestellt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendli-

chen.
Foclivia wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lokalen Verträglichkeit, weiblichen Fruchtbarkeit sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (bis zum Ende der Laktationszeit) lassen die präklinischen Daten, die mit Foclivia und mit saisonalem MF59C.1-adjuvantiertem Influenza-Impfstoff erhalten wurden, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Natriumchlorid,
Kaliumchlorid,
Kaliumdihydrogenphosphat,
Dinatriumphosphat-Dihydrat,
Magnesiumchlorid-Hexahydrat,
Calciumchlorid-Dihydrat,
Natriumcitrat,
Citronensäure,
Thiomersal,
Wasser für Injektionszwecke.
Adjuvans siehe Abschnitt 2.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit
1 Jahr.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
5,0 ml in einer 10-Dosen-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Halobutylkautschuk).
Packungen zu 10 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Vor der Anwendung muss die Suspension visuell überprüft werden. Im Falle von Partikeln und/oder anormalen Aussehens muss der Impfstoff verworfen werden.
Schütteln Sie die Mehrfachdosen-Durchstechflasche jedes Mal vorsichtig, bevor Sie eine Dosis (0,5 ml) in eine Spritze aufziehen. Vor der Anwendung sollte der aufgezogene Impfstoff Raumtemperatur erreicht haben.
Obwohl Foclivia in Mehrfachdosen-Durchstechflaschen ein Konservierungsmittel zur Hemmung mikrobiellen Wachstums enthält, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, das Risiko einer Kontamination der Mehrfachdosen-Durchstechflasche während der Entnahme der einzelnen Dosen zu minimieren.
Notieren Sie Datum und Uhrzeit der Erstentnahme einer Dosis auf dem Etikett der Durchstechflasche. Zwischen den Anwendungen ist die Mehrfachdosen-Durchstechflasche wieder entsprechend den empfohlenen Aufbewahrungsbedingungen zwischen 2 °C–8 °C zu lagern.
Die Mehrfachdosen-Durchstechflasche sollte möglichst innerhalb von 24 Stunden nach der Erstentnahme verbraucht werden.
Es liegen Daten vor, die darauf hinweisen, dass die Mehrfachdosen-Durchstechflaschen bis zu maximal 72 Stunden nach der Erstentnahme verwendet werden können; allerdings sollten diese verlängerten Aufbewahrungszeiten nicht die bevorzugte Option sein.
Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
Novartis Vaccines Influenza S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena
Italien

8. Zulassungsnummer
EU/1/09/577/004
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
19. Oktober 2009 / 19. Oktober 2014.
10. Stand der Information
Mai 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.