

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foclivia Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase)* vom Stamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 Mikrogramm**
pro 0,5-ml-Dosis

* vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen
** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

MF59C.1 als Adjuvans, bestehend aus:

Squalen	9,75 Milligramm
Polysorbat 80	1,175 Milligramm
Sorbitantriöleat	1,175 Milligramm
Natriumcitrat	0,66 Milligramm
Citronensäure	0,04 Milligramm

Dieser Impfstoff entspricht den WHO-Empfehlungen und der EU-Entscheidung für den Pandemiefall.

Foclivia kann Restbestandteile von Ei- und Hühnerproteinen, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid enthalten, welche während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.
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

Personen im Alter von 6 Monaten und älter: Anwendung von zwei Dosen (von jeweils 0,5 ml) im Abstand von 21 Tagen.

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

Es liegen keine Daten zu Kindern unter 6 Monaten vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird durch intramuskuläre Injektion vorzugsweise in den anterolateralen Aspekt des Oberschenkels bei Kleinkindern oder in die Deltamuskulatur des Oberarms bei älteren Personen verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese mit anaphylaktischen (d. h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteile (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) in diesem Impfstoff.

Bei einer Pandemie kann die Verabreichung dieses Impfstoffes an Personen mit anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese, wie oben definiert, 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

Rückverfolgbarkeit

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

Bei Verabreichung dieses Impfstoffes bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, sowie gegen Restbestandteile (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) 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, sollte die Immunisierung bei Patienten mit fieberhaften Erkrankungen bis zur Entfieberung verschoben werden.

Immungeschwächte Personen

Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, kann die Immunantwort auf eine aktive Immunisierung vermindert sein.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär oder intradermal verabreicht werden. Es liegen keine Daten zum subkutanen Verabreichungsweg von Foclivia vor. Daher müssen von den Verantwortlichen im Gesundheitswesen der Nutzen und die potenziellen Risiken einer Verabreichung des Impfstoffs an Personen mit Thrombozytopenie oder anderen Blutungsstörungen eingeschätzt werden, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, außer der potenzielle Nutzen überwiegt das Blutungsrisiko.

Schutz gegen Influenza

Es gibt kein etabliertes Immunkorrelat für den Schutz vor Influenza A (H5N1).

Eine schützende Immunantwort kann möglicherweise nicht bei allen geimpften Personen ausgelöst werden.

Ein gewisser Grad einer kreuzreaktiven Immunität wurde gegen H5N1-Viren aus von dem Impfstamm abweichenden Stämmen beobachtet. Der Umfang des Schutzes, der gegen H5N1-Stämme anderer Klade hervorgerufen werden kann, ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vor, 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 einer Impfung als psychisch bedingte Reaktion 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.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

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

Kalium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Foclivia kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen verabreicht werden und die Immunisierung sollte an verschiedenen Gliedmaßen durchgeführt werden.

Zur gleichzeitigen Verabreichung von Foclivia mit Impfstoffen, bei denen es sich nicht um nicht-adjuvantierte saisonale Influenzaimpfstoffe handelt, liegen keine Daten vor. Falls die gleichzeitige Verabreichung mit einem anderen Impfstoff erwogen wird, sollte die Applikation in unterschiedliche Gliedmaßen erfolgen. Es ist zu beachten, dass es gegebenenfalls zu einer Intensivierung von Nebenwirkungen kommen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die begrenzten Daten, die von Frauen vorliegen, welche während der klinischen Prüfungen mit Foclivia oder anderen pandemischen MF59C.1-adjuvantierten Impfstoffen schwanger wurden, waren für eine Beurteilung der mit dem Impfstoff während einer Schwangerschaft verbundenen Risiken nicht ausreichend.

Es wird allerdings geschätzt, dass während der H1N1-Pandemie 2009 mehr als 90.000 Frauen während der Schwangerschaft mit Focetria (einem H1N1-Pandemie-Impfstoff, der Foclivia ähnlich ist) geimpft wurden, 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

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Foclivia während der Stillzeit vor. Der potenzielle Nutzen und die möglichen Risiken für die Mutter und den Säugling sollten vor der Verabreichung von Foclivia berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur menschlichen Fertilität vor. Eine Studie an weiblichen Kaninchen zeigte keine toxischen Auswirkungen von Foclivia auf die Fortpflanzung und Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die männliche Fertilität wurde bei Tieren nicht untersucht.

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

Foclivia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen können jedoch vorübergehend Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffs (7,5 oder 15 Mikrogramm Hämagglutinin [HA]), der entweder den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 oder den Stamm A/Vietnam/1194/2004 enthielt, wurde in neun klinischen Prüfungen bei gesunden Probanden an 5.055 Erwachsenen, älteren Personen und Kindern evaluiert. Von den erwachsenen Probanden waren 4.041 18 bis 60 Jahre alt und 540 Probanden waren ältere Personen von 61 Jahren oder älter. In der pädiatrischen Population waren 214 Probanden 6 bis 35 Monate alt, 167 Probanden 3 bis 8 Jahre alt und 93 Probanden 9 bis 17 Jahre alt.

Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Erwachsenen, älteren Personen sowie Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Klinische Studien an 383 Probanden, die MF59C.1-adjuvantierten Impfstoff mit einem H1N1-, H5N3- oder H9N2-Stamm erhielten, zeigten ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie in den Studien mit H5N1.

Unabhängig von der Antigendosis, dem Antigen-Subtyp oder der Altersgruppe waren die meisten lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach der Anwendung von kurzer Dauer, setzten kurz nach dem Zeitpunkt der Impfung ein und waren von leichter oder mittelschwerer Art. In allen Studien fand sich nach der zweiten Impfung eine allgemeine Tendenz zu einer Reduktion der berichteten lokalen Nebenwirkungen, verglichen mit der ersten Injektion.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (59 %), Myalgie (34 %), Kopfschmerzen (26 %), Rötungen an der Injektionsstelle (24 %), Ermüdung (24 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (21 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (15 %), Schüttelfrost (13 %) und Unwohlsein (13 %).

Bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (35 %), Myalgie (24 %), Rötungen an der Injektionsstelle (17 %), Kopfschmerzen (16 %), Schüttelfrost (12 %), Ermüdung (10 %) und Unwohlsein (10 %).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (95 %), Kopfschmerzen (61 %), Myalgie (60 %), Ermüdung (41 %), Rötungen an der Injektionsstelle (60 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (34 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (34 %), Unwohlsein (32 %), Übelkeit (25 %), Schwitzen (18 %), Schüttelfrost (19 %), Diarrhö (18 %) und Ecchymose an der Injektionsstelle (16 %).

Bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Rötungen an der Injektionsstelle (62 %), Reizbarkeit (57 %), Druckschmerz (55 %), unübliches Weinen (48 %), Schläfrigkeit (45 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (38 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (37 %), Veränderung der Essgewohnheiten (36 %), Diarrhö (34 %), Fieber (27 %), Ecchymose an der Injektionsstelle (19 %), Erbrechen (10 %), Schwitzen (10 %) und ungewöhnliches Schwitzen (10 %).

Die nach jeder der Impfdosen (d.h. erste, zweite Dosis oder Auffrischungsdosis) gemeldeten abgefragten und nicht abgefragten Nebenwirkungen bei Personen aller Altersgruppen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens und der Systemorganklasse gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Sehr selten ($< 1/10\,000$).

MedDRA-Systemorgan-klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderung der Essgewohnheiten ¹	Appetitlosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ² , Diarrhö ² , Erbrechen ²			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Schwitzen ² , ungewöhnliches Schwitzen ¹		Urtikaria	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwellungen an der Injektionsstelle , Schmerzen an der Injektionsstelle , Druckschmerz an der Injektionsstelle ¹ , Verhärtungen an der Injektionsstelle , Rötungen an der Injektionsstelle , Ecchymose an der Injektionsstelle ² , Ermüdung, Schüttelfrost/Frösteln, Unwohlsein, Schläfrigkeit ¹ , Reizbarkeit ¹ , unübliches Weinen ¹ , Fieber ³	Blutung an der Injektionsstelle		

¹ Meldungen nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6-35 Monaten.

² Bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Personen (≥ 61 Jahre) als häufig gemeldet.

³ Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig gemeldet und bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) als gelegentlich.

Die Mehrzahl dieser Reaktionen klingt im Allgemeinen innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

Klinische Studien mit speziellen Patientenpopulationen

In zwei klinischen Studien, V87_25 und V87_26, mit speziellen Patientenpopulationen wurde das Auftreten von Nebenwirkungen bei erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre), die entweder gesund waren oder bei denen eine Grunderkrankung oder eine immunsuppressive Erkrankung vorlag, ausgewertet.

Im Rahmen der Studien V87_25 und V87_26 stimmten die Daten für die Sicherheit von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bei gesunden erwachsenen und älteren Probanden mit den aus früheren klinischen Studien vorliegenden Daten zur Sicherheit überein. Bei immungeschwächten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren wurden allerdings leicht höhere Raten für Übelkeit (13,0 %) berichtet. Darüber hinaus wurden sowohl für erwachsene als auch für ältere immungeschwächte Probanden sowie sowohl für erwachsene als auch für ältere Probanden mit Grunderkrankungen höhere Raten für Arthralgie (bis zu 23,3 %) berichtet.

Die im Folgenden aufgeführten abgefragten Nebenwirkungen wurden in diesen beiden Studien zusätzlich erfasst und mit den nachstehend genannten Häufigkeiten für alle Probanden, die H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 erhielten, unabhängig vom Alter oder Gesundheitszustand, berichtet: Durchfall (bis zu 11,9 %), Appetitverlust (bis zu 10,9 %) und Erbrechen (bis zu 1,7 %). In beiden Studien wurden für Probanden mit Grunderkrankungen und immunsuppressiven Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Probanden (unabhängig vom Alter) häufiger Fälle mit Durchfall, Appetitverlust und Erbrechen berichtet.

Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Es liegen keine Erfahrungen mit Foclivia nach der Markteinführung vor.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien erfasst wurden, liegen Meldungen der folgenden Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von H1N1v vor (zugelassen für die Anwendung ab dem Alter von 6 Monaten während der Influenzapandemie 2009, und mit dem gleichen MF59-Adjuvans und hergestellt nach dem gleichen Verfahren wie Foclivia).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen einschließlich Dyspnoe, Bronchospasmus, laryngeales Ödem, die in seltenen Fällen zu Schock führen

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Synkope, Präsynkope, Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und Neuritis

Herzerkrankungen

Palpitation, Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bauchschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Generalisierte Hautausschläge einschließlich Juckreiz, unspezifischer Ausschlag, Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie

Nach der Markteinführung von saisonalen nicht-adjuvantierten trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und einem saisonalen trivalenten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, zugelassen für Personen ab 65 Jahren, wurde in Anwendungsbeobachtungen über folgende zusätzliche Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie (in einigen Fällen reversible Thrombozytenzahlen von unter 5000/mm³)

Erkrankungen des Nervensystems

Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis und Guillain-Barré-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Vaskulitis, die eventuell mit vorübergehender renaler Beteiligung einhergehen kann

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche, Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle (in einigen Fällen Schwellung, Schmerzen und Rötung eines Bereichs von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Impfstoffe zur Pandemievorsorge 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 Impfstoff zur Pandemievorsorge erhaltenen Daten dienen zur Entwicklung einer Impfstrategie, die wahrscheinlich für den pandemischen Impfstoff verwendet wird: mit Impfstoffen zur Pandemievorsorge gewonnene klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten sind relevant für die pandemischen Impfstoffe.

Immunantwort auf MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 oder dem Stamm A/turkey/Turkey/1/2005.

Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine klinische Phase-II-Studie (V87P1) wurde mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 bei 312 gesunden Erwachsenen durchgeführt. Zwei Dosen des Impfstoffes, der H5N1 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin (HA)/Dosis enthielt, wurden in einem Abstand von 3 Wochen an 156 Probanden verabreicht. Die Immunogenität wurde bei 149 Probanden beurteilt.

In einer klinischen Prüfung der Phase III (V87P13) wurden 2693 erwachsene Probanden aufgenommen und 2566 erhielten in einem Abstand von 3 Wochen zwei Dosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff, der den Stamm A/Vietnam/1194/2004 7,5 Mikrogramm HA/Dosis enthielt. Die Immunogenitätsergebnisse wurden in einer Untergruppe (N=197) der Probanden ermittelt.

In einer dritten klinischen Studie (V87P11) erhielten 194 Erwachsene zwei Dosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 Mikrogramm HA/Dosis in einem Abstand von 3 Wochen. Die Immunogenität wurde bei 182 Probanden beurteilt.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden bei Erwachsenen mittels Single Radial Hemolysis (SRH) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich.

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=182
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=128	-
Serostatus zu Beginn der Studie	< 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)	-

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die MicroNeutralization (MN)-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 (Studien V87P1 und V87P13) 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.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/Turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 85 % (79-90) bzw. 93 % (89-96) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung entspricht den Ergebnissen, die mittels SRH erhalten wurden.

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 (≥ 61 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff (A/Vietnam/1194/2004 und A/turkey/Turkey/1/2005) wurden bei Probanden ab 61 Jahren (eine begrenzte Zahl der Probanden war älter als 70 Jahre; N=123) in zwei klinischen Studien mittels SRH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=132 ^c
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=143
Serostatus zu Beginn der Studie	< 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)

^a Alter: 62-88 Jahre; ^b Alter: 61-68 Jahre; ^c Alter: 61-89 Jahre

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50%) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** GMR des SRH

Die MN-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 (Studien V87P1 und V87P13) 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.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 68 % (59-75) bzw. 81 % (74-87) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung ist ähnlich wie die Ergebnisse, die mittels SRH erhalten wurden.

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 % (N=33) der älteren Probanden im Alter von 62 bis 88 Jahren, die mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 in der Studie V87P1 immunisiert worden waren, zeigten 6 Monate später eine Seroprotektion.

Eine dritte (Auffrischungs)-Dosis des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffes wurde 6 Monate 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 A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P2 Erwachsene A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P1 Ältere Personen A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

*** GMR des SRH

• Unterstützende Daten bei Erwachsenen und älteren Populationen

In zwei Dosisfindungsstudien erhielten 80 Erwachsene einen Impfstoff mit Adjuvans zur Pandemievorsorge (H5N3 oder H9N2). Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N3 (A/Duck/Singapur/97) in drei verschiedenen Dosierungen (7,5; 15 und 30 Mikrogramm 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 Mikrogramm 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/chicken/Hongkong/G9/97) in vier verschiedenen Dosierungen (3,75; 7,5; 15 und 30 Mikrogramm HA/Dosis) verabreicht. Die mittels HAH gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von 7,5 Mikrogramm 92 % der Probanden eine Seroprotektion und 75 % eine Serokonversion erreichten.

Kreuzreaktivität

Kreuzreaktive Immunantwort, die von H5N1 A/Vietnam/1194/2004 gegen A/turkey/Turkey/1/2005 und A/Indonesia/5/2005 ausgelöst wurde

Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine gewisse heterologe Immunantwort gegen A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; Stamm 2.2.1) und A/Indonesia/5/2005 (Stamm 2.1) war sowohl nach der zweiten als auch nach der dritten Impfung nachweisbar, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 1-Impfstoffs gegen die Stämme der Gruppe 2 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden nach der zweiten Dosis bei

Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren mittels SRH (single radial haemolysis) und HAH (Hämagglutinationshemmtest) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95 % KI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonversionsrate (95 % KI)**	n.a.†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	n.a.†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonversionsrate (95 % KI)°	n.a.†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)°°	n.a.†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

*** GMR des SRH

† In V87P1: zu Beginn der Studie nicht bestimmt

° Gemessen mit dem HAH ≥ 40

°° GMR des HAH

Die MN-Ergebnisse für die klinischen Studien V87P12, V87P3 und V87P13 in der oben angeführten Tabelle ergaben eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate gegen A/turkey/Turkey/2005 im Bereich zwischen 10 % (2-27) und 39 % (32-46) bzw. 10 % (2-27) und 36 % (29-43). Die MN-Ergebnisse zeigen eine GMR gegen A/turkey/Turkey/2005 im Bereich zwischen 1,59 und 2,95.

Ältere Personen (≥ 61 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/05 wurden nach der zweiten Dosis bei älteren Personen ≥ 61 Jahren mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 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 $\geq 25 \text{ mm}^2$

- ** geometrische Mittelwerte des SRH
- gemessen mit dem HAH ≥ 40
- geometrische Mittelwerte des HAH
- *** In V87P1: zu Beginn der Studie 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) (Studie V87P1) und 30 % (24-37) (Studie V87P13) bzw. eine Serokonversionsrate von 25 % (19-31) für die V87P13-Studie. Die MN-Ergebnisse in der Studie V87P13 zeigten GMR gegen A/turkey/Turkey/05 von 2,01 (1,78-2,26).

Kreuzreaktive Immunantwort, die von A/turkey/Turkey/1/2005 gegen A/Indonesia/5/2005 und A/Vietnam/1194/2004 ausgelöst wurde

Eine heterologe Immunantwort gegen A/Indonesia/5/2005 (Stamm 2.1) war in der Studie V87P11 nach der zweiten Impfung zu beobachten, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 2.2.1-Impfstoffs gegen Stämme der Gruppe 2.1 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 und A/Vietnam/1194/2004 wurden nach der zweiten Dosis bei Erwachsenen (18 - 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper		V87P11 Erwachsene (18-60 Jahre) N=182		V87P11 Ältere Personen (≥ 61 -89 Jahre) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektionsrate (95 % KI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversionsrate (95 % KI)*	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI) [◦]	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversionsrate (95 % KI) [◦]	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI) ^{◦◦}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a Tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** GMR des SRH

◦ Gemessen mit dem HAH ≥ 40

◦◦ GMR des HAH

Die MN-Ergebnisse für A/Indonesia/5/2005 zeigten eine Seroprotektionsrate von 38 % (31-45) bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und 14 % (8-20) bei älteren Personen (≥ 61 Jahre); eine Serokonversionsrate von 58 % (50-65) bei Erwachsenen und 30 % (23-38) bei älteren Personen und schließlich eine GMR von 4,67 (3,95-5,56) bei Erwachsenen und 2,19 (1,86-2,58) bei älteren Personen.

Die MN-Ergebnisse für A/Vietnam1194/2004 zeigten eine Seroprotektionsrate von 10 % (6-16) bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und 6 % (3-11) bei älteren Personen (≥ 61 Jahre); eine Serokonversionsrate von 19 % (13-25) bei Erwachsenen und 7 % (4-13) bei älteren Personen

und schließlich eine GMR von 1,86 (1,63-2,12) bei Erwachsenen und 1,33 (1,17-1,51) bei älteren Personen.

Aktivierung des Langzeit-Immungedächtnisses durch die Auffrischungsdosis:

Eine einzelne Impfung mit MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 induzierte eine hochgradige und rasche serologische Reaktion bei Probanden, die 6 bis 8 Jahre früher eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen eines anderen Impfstoffs mit derselben Formulierung, aber unter Verwendung des H5N3-Stamms erhalten hatten.

In einer klinischen Phase-I-Prüfung (V87P3) wurden erwachsenen Probanden zwischen 18 und 65 Jahren, die 6 bis 8 Jahre zuvor eine Grundimmunisierung mit 2 Dosen MF59-adjuvantiertem H5N3-Impfstoff/A/Duck/Singapore/97 erhalten hatten, 2 Auffrischungsdosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 verabreicht. Die SRH-Ergebnisse nach der ersten Dosis, die eine präpandemische Grundimmunisierung plus eine einzelne heterologe Auffrischungsdosis nachahmen, zeigten eine Seroprotektion und Serokonversionsraten von 100 % (74-100) und einen achtzehnfachen Anstieg im SHR-Bereich (GMR).

Alternative Impfprogramme:

In einer klinischen Prüfung, die 4 verschiedene Impfprogramme bei 240 Probanden zwischen 18 und 60 Jahren auswertete, wobei die zweite Dosis entweder 1, 2, 3 oder 6 Wochen nach der ersten Dosis von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 erfolgte, erreichten alle Gruppen des Impfschemas 3 Wochen nach der 2. Impfung hohe Konzentrationen für Antikörper, die mittels SHR bestimmt wurden. Die mittels SHR bestimmten Seroprotektionsraten reichten von 86 % bis 98 %; die Serokonversionsraten reichten von 64 % bis 90 % und die GMR reichte von 2,92 bis 4,57. Das Ausmaß der Immunantwort war geringer in jener Gruppe, die die zweite Dosis 1 Woche später erhielt und größer in den Gruppen mit längeren Abständen zwischen den Verabreichungen.

Probanden mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen:

Die Immunogenität von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bei Erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mit Grunderkrankungen (Studie V87_25) oder immunsuppressiven Erkrankungen (vorwiegend Probanden mit HIV-Infektion) (Studie V87_26) wurde im Vergleich zu gesunden erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) in zwei klinischen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (mit einem saisonalen trivalenten inaktivierten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, der für die Anwendung bei älteren Patienten ab 65 Jahren zugelassen ist, als Vergleichspräparat) beurteilt. In der Studie V87_25 und der Studie V87_26 waren 96 Probanden bzw. 67 Probanden älter als 70 Jahre. In beiden Studien wurde die Immunogenität von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Dosis mit Hilfe von HAH, SRH und MN-Test nachgewiesen.

Geometrischer Mittelwert*, Seroprotektionsrate*, Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** für Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden 21 Tage nach der zweiten Dosis mittels SRH (single radial haemolysis) bestimmt und sind wie folgt:

Studie V87_25				
	Erwachsene (20-60 Jahre) ^a	Erwachsene (19-60 Jahre) ^a	Ältere (61-84 Jahre) ^a	Ältere (61-79 Jahre) ^a
Anti-HA-Antikörper (SRH)	Erkrankungen N=140	Gesund N=57	Erkrankungen N=143	Gesund N=57
Geometrischer Mittelwert (95 % KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)

Seroprotektionsrate (95 % KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversionsrate (95 % KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Erwachsene (20-60 Jahre) ^a	Erwachsene (18-59 Jahre) ^a	Ältere (61-84 Jahre) ^a	Ältere (61-91 Jahre) ^a
Anti-HA-Antikörper (SRH)	Immun- geschwächt N = 143	Gesund N = 57	Immun- geschwächt N = 139	Gesund N = 62
Geometrischer Mittelwert (95 % KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversionsrate (95 % KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

* gemessen mit SRH-Test, Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$, Serokonversion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden mit einem SRH-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ zu Beginn der Studie oder einem Mindestanstieg von 50 % im SRH-Bereich für Probanden mit $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometrische Mittelwerte des SRH

Die HAH-Ergebnisse für die beiden klinischen Studien zeigten niedrigere Werte als die, die im Rahmen der vorhergehenden Studien berichtet wurden. Die Serokonversionsraten gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 reichten von 37,50 % bis 43,10 % bei gesunden Erwachsenen und von 19,18 % bis 26,47 % bei erwachsenen Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 21,43 % bis 30,65 % bei gesunden älteren Probanden und von 24,49 % bis 27,86 % bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

Die MN-Ergebnisse gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 zeigen eine Serokonversionsrate von 66,67 % bei gesunden Erwachsenen und reichen von 33,57 % bis 54,14 % bei Erwachsenen mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 24,39 % bis 29,03 % bei gesunden älteren Probanden und von 31,65 % bis 39,42 % bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

In beiden Studien, V87_25 und V87_26, deuten die niedrigeren Werte für Antikörper (gemessen mit HAH, SRH und MN-Test) und die reduzierten Seroprotektionsraten bei Erwachsenen und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen darauf hin, dass H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nicht dasselbe Maß an Schutz gegen den A/H5N1-Stamm erreicht wie bei gesunden Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studien boten begrenzte Daten zur Immunogenität bei Probanden mit einigen Grunderkrankungen (insbesondere Nierenfunktionsstörungen und periphere Gefäßerkrankungen) und einigen immunsuppressiven Erkrankungen (insbesondere transplantierte Patienten und Patienten, die im Rahmen einer Krebstherapie behandelt werden). In diesen Studien wurden bei gesunden älteren Probanden im Vergleich zu gesunden Erwachsenen auch niedrigere Werte für Antikörper und reduzierte Seroprotektionsraten gegen den homologen H5N1-Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 gemessen, obwohl vorherige Untersuchungen die Induzierung ausreichender immunogener Reaktionen gegen H5N1-Stämme gezeigt hatten (siehe vorstehende Informationen zu älteren Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Immunogenität von aH5N1 in der pädiatrischen Population wurde in Studie V87P6 und V87_30 bewertet.

Studie V87P6 wurde mit einem H5N1 A/Vietnam/1194/2004-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 zweiten Impfung (Tag 43) erzielten alle Altersgruppen (d.h. 6 bis 35 Monate, 3 bis 8 Jahre und 9 bis 17 Jahre) hohe Antikörpertiter gegen A/Vietnam/1194/2004, die mit SRH und HAH gemessen wurden und in der untenstehenden Tabelle angeführt sind.

		Kinder (6 bis 35 Monate)	Kinder (3 bis 8 Jahre)	Jugendliche (9 bis 17 Jahre)
		N=134	N=91	N=89
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI)* Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsrate (95 % KI)**Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Tag 43 bis Tag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektionsrate (95 % KI)° Tag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Serokonversionsrate (95 % KI)°° Tag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)°°° Tag 43 bis Tag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotektion definiert als HAH-Titer $\geq 1:40$

** Serokonversion definiert als nicht messbarer Titer bis $\geq 1:40$ oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

*** Geometrische Mittelwerte von HAH

° Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

°°° Geometrische Mittelwerte von SRH

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).

Studie V87_30 war eine randomisierte, für Beobachter verblindete, multizentrische Studie zur Ermittlung der Immunogenität von sechs Formulierungen bezogen auf das Verhältnis von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 und MF59 Adjuvans. In dieser Studie wurden 420 pädiatrische Probanden im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren in zwei Alterskohorten aufgeteilt: Alter 6 bis 35 Monate (N=210) und Alter 3 bis 8 Jahre (N=210).

Der Impfstoff wurde als zwei separate Injektionen im Abstand von 3 Wochen verabreicht. Die Antikörperspiegel gegen A/turkey/Turkey/1/2005 wurden mit HAH- und MN-Tests drei Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) gemessen. Das immunologische Ansprechen auf die zugelassene Formulierung (7,5 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) und die in der Studie

angewendete Formulierung mit dem halben Antigengehalt (3,75 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) ist unten gezeigt.

Formulierung		7,5 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans		3,75 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans	
Altersgruppen		6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre	6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre
		N=31	N=36	N=36	N=33
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI) * Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsrate (95 % KI)** Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Tag 43 bis Tag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% mit Titer $\geq 1:40$ (95 % KI) Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsrate (95 % KI)** Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Tag 43 bis Tag 1	165 (117- 231)	125 (92- 171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotektion definiert als HAH-Titer $\geq 1:40$

** Serokonversion definiert als nicht messbarer Titer bis $\geq 1:40$ oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

*** Geometrische Mittelwerte der Titer

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-Mikrogramm-Dosen Focetria bei 70 Kindern und Jugendlichen (9 bis 17 Jahre), 60 Kindern (3 bis 8 Jahre), 58 Kindern (12 bis 35 Monate) und 49 Säuglingen (6 bis 11 Monate) bestimmt. Die CHMP Immunogenitätskriterien für Erwachsene (18 bis 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 Jugendlichen.

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,
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. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbenstopfen (Bromobutylkautschuk). In Packungen von 1 und 10 Stück mit oder ohne Nadel. Spritzen ohne Nadel sind mit einem Luer-Lock-System ausgestattet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

Das normale Erscheinungsbild von Foclivia nach dem Schütteln entspricht dem einer milchig-weißen Suspension.

Vor der Anwendung muss die Suspension visuell überprüft werden. Im Falle von Partikeln und/oder anormalen Aussehens muss der Impfstoff verworfen werden.

Bei Verwendung einer Fertigspritze ohne mitgelieferte Nadel mit Luer-Lock-System entfernen Sie die Schutzkappe, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen. Sobald Sie die Schutzkappe entfernt haben, befestigen Sie eine Nadel an der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie einrastet. Sobald die Nadel eingerastet ist, entfernen Sie den Nadelschutz und verabreichen den Impfstoff.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/577/001-002
EU/1/09/577/005-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Oktober 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foclivia Injektionssuspension

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase)* vom Stamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 Mikrogramm**

pro 0,5-ml-Dosis

* vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen

** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

MF59C.1 als Adjuvans, bestehend aus:

Squalen 9,75 Milligramm

Polysorbat 80 1,175 Milligramm

Sorbitantriöleat 1,175 Milligramm

Natriumcitrat 0,66 Milligramm

Citronensäure 0,04 Milligramm

Dieser Impfstoff entspricht den WHO-Empfehlungen und der EU-Entscheidung für den Pandemiefall.

Foclivia kann Restbestandteile von Ei- und Hühnerproteinen, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid enthalten, welche während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Personen ab 6 Monaten: zwei Dosen (jeweils 0,5 ml) im Abstand von 21 Tagen verabreichen.

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

Es liegen keine Daten zu Kindern unter 6 Monaten vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird durch intramuskuläre Injektion vorzugsweise in den anterolateralen Aspekt des Oberschenkels bei Kleinkindern oder in die Deltamuskelregion des Oberarms bei älteren Personen verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese mit anaphylaktischen (d. h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteile (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) in diesem Impfstoff.

Bei einer Pandemie kann die Verabreichung dieses Impfstoffes an Personen mit anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese, wie oben definiert, 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

Rückverfolgbarkeit

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

Bei Verabreichung dieses Impfstoffes bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, sowie gegen Restbestandteile (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) 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, sollte die Immunisierung bei Patienten mit fieberhaften Erkrankungen bis zur Entfieberung verschoben werden.

Immungeschwächte Personen

Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, kann die Immunantwort auf eine aktive Immunisierung vermindert sein.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär oder intradermal verabreicht werden. Es liegen keine Daten zum subkutanen Verabreichungsweg von Foclivia vor. Daher müssen von den Verantwortlichen im Gesundheitswesen der Nutzen und die potenziellen Risiken einer Verabreichung des Impfstoffs an Personen mit Thrombozytopenie oder anderen Blutungsstörungen eingeschätzt werden, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, außer der potenzielle Nutzen überwiegt das Blutungsrisiko.

Schutz gegen Influenza

Es gibt kein etabliertes Immunkorrelat für den Schutz vor Influenza A (H5N1).

Eine schützende Immunantwort kann möglicherweise nicht bei allen geimpften Personen ausgelöst werden.

Ein gewisser Grad einer kreuzreaktiven Immunität wurde gegen H5N1-Viren aus von dem Impfstamm abweichenden Stämmen beobachtet. Der Umfang des Schutzes, der gegen H5N1-Stämme anderer Klade hervorgerufen werden kann, ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vor, 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 einer Impfung als psychisch bedingte Reaktion 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.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

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

Kalium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Foclivia kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen verabreicht werden und die Immunisierung sollte an verschiedenen Gliedmaßen durchgeführt werden.

Zur gleichzeitigen Verabreichung von Foclivia mit Impfstoffen, bei denen es sich nicht um nicht-adjuvantierte saisonale Influenzaimpfstoffe handelt, liegen keine Daten vor. Falls die gleichzeitige Verabreichung mit einem anderen Impfstoff erwogen wird, sollte die Applikation in unterschiedliche Gliedmaßen erfolgen. Es ist zu beachten, dass es gegebenenfalls zu einer Intensivierung von Nebenwirkungen kommen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die begrenzten Daten, die von Frauen vorliegen, welche während der klinischen Prüfungen mit Foclivia oder anderen pandemischen MF59C.1-adjuvantierten Impfstoffen schwanger wurden, waren für eine Beurteilung der mit dem Impfstoff während einer Schwangerschaft verbundenen Risiken nicht ausreichend.

Es wird allerdings geschätzt, dass während der H1N1-Pandemie 2009 mehr als 90.000 Frauen während der Schwangerschaft mit Focetria (einem H1N1-Pandemie-Impfstoff, der Foclivia ähnlich ist) geimpft wurden, 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

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Foclivia während der Stillzeit vor. Der potenzielle Nutzen und die möglichen Risiken für die Mutter und den Säugling sollten vor der Verabreichung von Foclivia berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur menschlichen Fertilität vor. Eine Studie an weiblichen Kaninchen zeigte keine toxischen Auswirkungen von Foclivia auf die Fortpflanzung und Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die männliche Fertilität wurde bei Tieren nicht untersucht.

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

Foclivia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen können jedoch vorübergehend Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffs (7,5 oder 15 Mikrogramm Hämagglutinin [HA]), der entweder den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 oder den Stamm A/Vietnam/1194/2004 enthielt, wurde in neun klinischen Prüfungen bei gesunden Probanden an 5.055 Erwachsenen, älteren Personen und Kindern evaluiert. Von den erwachsenen Probanden waren 4.041 18 bis 60 Jahre alt und 540 Probanden waren ältere Personen von 61 Jahren oder älter. In der pädiatrischen Population waren 214 Probanden 6 bis 35 Monate alt, 167 Probanden 3 bis 8 Jahre alt und 93 Probanden 9 bis 17 Jahre alt.

Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Erwachsenen, älteren Personen sowie Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Klinische Studien an 383 Probanden, die MF59C.1-adjuvantierten Impfstoff mit einem H1N1-, H5N3- oder H9N2-Stamm erhielten, zeigten ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie in den Studien mit H5N1.

Unabhängig von der Antigendosis, dem Antigen-Subtyp oder der Altersgruppe waren die meisten lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach der Anwendung von kurzer Dauer, setzten kurz nach dem Zeitpunkt der Impfung ein und waren von leichter oder mittelschwerer Art. In allen Studien fand sich nach der zweiten Impfung eine allgemeine Tendenz zu einer Reduktion der berichteten lokalen Nebenwirkungen, verglichen mit der ersten Injektion.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (59 %), Myalgie (34 %), Kopfschmerzen (26 %), Rötungen an der Injektionsstelle (24 %), Ermüdung (24 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (21 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (15 %), Schüttelfrost (13 %) und Unwohlsein (13 %).

Bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (35 %), Myalgie (24 %), Rötungen an der Injektionsstelle (17 %), Kopfschmerzen (16 %), Schüttelfrost (12 %), Ermüdung (10 %) und Unwohlsein (10 %).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (95 %), Kopfschmerzen (61 %), Myalgie (60 %), Ermüdung (41 %), Rötungen an der Injektionsstelle (60 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (34 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (34 %), Unwohlsein (32 %), Übelkeit (25 %), Schwitzen (18 %), Schüttelfrost (19 %), Diarrhö (18 %) und Ecchymose an der Injektionsstelle (16 %).

Bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Rötungen an der Injektionsstelle (62 %), Reizbarkeit (57 %), Druckschmerz (55 %), unübliches Weinen (48 %), Schläfrigkeit (45 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (38 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (37 %), Veränderung der Essgewohnheiten (36 %), Diarrhö (34 %), Fieber (27 %), Ecchymose an der Injektionsstelle (19 %), Erbrechen (10 %), Schwitzen (10 %) und ungewöhnliches Schwitzen (10 %).

Die nach jeder der Impfdosen (d.h. erste, zweite Dosis oder Auffrischungsdosis) gemeldeten abgefragten und nicht abgefragten Nebenwirkungen bei Personen aller Altersgruppen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens und der Systemorganklasse gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Sehr selten ($< 1/10\,000$).

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderung der Essgewohnheiten ¹	Appetitlosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ² , Diarrhö ² , Erbrechen ²			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Schwitzen ² , ungewöhnliches Schwitzen ¹¹		Urtikaria	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Schwellungen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Druckschmerz an der Injektionsstelle ¹ , Verhärtungen an der Injektionsstelle, Rötungen an der Injektionsstelle, Ecchymose an der Injektionsstelle ² , Ermüdung, Schüttelfrost/Frösteln, Unwohlsein, Schläfrigkeit ¹ , Reizbarkeit ¹ , unübliches Weinen ¹ , Fieber ³	Blutung an der Injektionsstelle ¹		

¹ Meldungen nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6-35 Monaten.

² Bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Personen (≥ 61 Jahre) als häufig gemeldet.

³ Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig gemeldet und bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) als gelegentlich.

Die Mehrzahl dieser Reaktionen klingt im Allgemeinen innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

Klinische Studien mit speziellen Patientenpopulationen

In zwei klinischen Studien, V87_25 und V87_26, mit speziellen Patientenpopulationen wurde das Auftreten von Nebenwirkungen bei erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre), die entweder gesund waren oder bei denen eine Grunderkrankung oder eine immunsuppressive Erkrankung vorlag, ausgewertet.

Im Rahmen der Studien V87_25 und V87_26 stimmten die Daten für die Sicherheit von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bei gesunden erwachsenen und älteren Probanden mit den aus früheren klinischen Studien vorliegenden Daten zur Sicherheit überein. Bei immungeschwächten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren wurden allerdings leicht höhere Raten für Übelkeit (13,0 %) berichtet. Darüber hinaus wurden sowohl für erwachsene als auch für ältere immungeschwächte Probanden sowie sowohl für erwachsene als auch für ältere Probanden mit Grunderkrankungen höhere Raten für Arthralgie (bis zu 23,3 %) berichtet.

Die im Folgenden aufgeführten abgefragten Nebenwirkungen wurden in diesen beiden Studien zusätzlich erfasst und mit den nachstehend genannten Häufigkeiten für alle Probanden, die H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 erhielten, unabhängig vom Alter oder Gesundheitszustand, berichtet:

Durchfall (bis zu 11,9 %), Appetitverlust (bis zu 10,9 %) und Erbrechen (bis zu 1,7 %). In beiden Studien wurden für Probanden mit Grunderkrankungen und immunsuppressiven Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Probanden (unabhängig vom Alter) häufiger Fälle mit Durchfall, Appetitverlust und Erbrechen berichtet.

Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Es liegen keine Erfahrungen mit Foclivia nach der Markteinführung vor.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien erfasst wurden, liegen Meldungen der folgenden Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von H1N1v vor (zugelassen für die Anwendung ab dem Alter von 6 Monaten während der Grippepandemie 2009, und mit dem gleichen MF59-Adjuvans und hergestellt nach dem gleichen Verfahren wie Foclivia).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen einschließlich Dyspnoe, Bronchospasmus, laryngeales Ödem, die in seltenen Fällen zu Schock führen

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Synkope, Präsynkope, Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und Neuritis

Herzerkrankungen

Palpitation, Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bauchschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Generalisierte Hautausschläge einschließlich Juckreiz, unspezifischer Ausschlag, Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie

Nach der Markteinführung von saisonalen nicht-adjuvantierten trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und einem saisonalen trivalenten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, zugelassen für Personen ab 65 Jahren, wurde in Anwendungsbeobachtungen über folgende zusätzliche Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie (in einigen Fällen reversible Thrombozytenzahlen von unter 5000/mm³)

Erkrankungen des Nervensystems

Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis und Guillain-Barré-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Vaskulitis, die eventuell mit vorübergehender renaler Beteiligung einhergehen kann

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche, Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle (in einigen Fällen Schwellung, Schmerzen und Rötung eines Bereichs von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Impfstoffe zur Pandemievorsorge enthalten Influenza-Antigene, die sich von jenen in den derzeit zirkulierenden Inflenzaviren 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 Impfstoff zur Pandemievorsorge erhaltenen Daten dienen zur Entwicklung einer Impfstrategie, die wahrscheinlich für den pandemischen Impfstoff verwendet wird: mit Impfstoffen zur Pandemievorsorge gewonnene klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten sind relevant für die pandemischen Impfstoffe.

Immunantwort auf MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 oder dem Stamm A/turkey/Turkey/1/2005.

Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine klinische Phase-II-Studie (V87P1) wurde mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 bei 312 gesunden Erwachsenen durchgeführt. Zwei Dosen des Impfstoffes, der 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin (HA)/Dosis adjuvantiert enthielt, wurden in einem Abstand von 3 Wochen an 156 Probanden verabreicht. Die Immunogenität wurde bei 149 Probanden beurteilt.

In einer klinischen Prüfung der Phase III (V87P13) wurden 2693 erwachsene Probanden aufgenommen und 2566 erhielten in einem Abstand von 3 Wochen zwei Dosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff, der den Stamm A/Vietnam/1194/2004 7,5 Mikrogramm HA/Dosis, enthielt. Die Immunogenitätsergebnisse wurden in einer Untergruppe (N=197) der Probanden ermittelt.

In einer dritten klinischen Studie (V87P11) erhielten 194 Erwachsene zwei Dosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 Mikrogramm HA/Dosis in einem Abstand von 3 Wochen. Die Immunogenität wurde bei 182 Probanden beurteilt.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005

wurden bei Erwachsenen mittels Single Radial Hemolysis (SRH) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich.

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=182
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=128	-
Serostatus zu Beginn der Studie	< 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)	-

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die MicroNeutralization (MN)-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 (Studien V87P1 und V87P13) 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.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 85 % (79-90) bzw. 93 % (89-96) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung entspricht den Ergebnissen, die mittels SRH erhalten wurden.

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 (≥ 61 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff (A/Vietnam/1194/2004 und A/turkey/Turkey/1/2005) wurden bei Probanden ab 61 Jahren (eine begrenzte Zahl der Probanden war älter als 70 Jahre; N=123) in zwei klinischen Studien mittels SRH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=132 ^c
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=143
Serostatus zu Beginn der Studie	< 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)

^a Alter: 62-88 Jahre; ^b Alter: 61-68 Jahre; ^c Alter: 61-89 Jahre

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50%) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** GMR des SRH

Die MN-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 (Studien V87P1 und V87P13) 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.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 68 % (59-75) bzw. 81 % (74-87) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung ist ähnlich wie die Ergebnisse, die mittels SRH erhalten wurden.

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 % (N=33) der älteren Probanden im Alter von 62 bis 88 Jahren, die mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 in der Studie V87P1 immunisiert worden waren, zeigten 6 Monate später eine Seroprotektion.

Eine dritte (Auffrischungs)-Dosis des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffes wurde 6 Monate 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 A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P2 Erwachsene A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P1 Ältere Personen A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

*** GMR des SRH

• Unterstützende Daten bei Erwachsenen und älteren Populationen

In zwei Dosisfindungsstudien erhielten 80 Erwachsene einen Impfstoff mit Adjuvans zur Pandemievorsorge (H5N3 oder H9N2). Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N3 (A/Duck/Singapur/97) in drei verschiedenen Dosierungen (7,5; 15 und 30 Mikrogramm 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 Mikrogramm 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/chicken/Hongkong/G9/97) in vier verschiedenen Dosierungen (3,75; 7,5; 15 und 30 Mikrogramm HA/Dosis) verabreicht. Die mittels HAH gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von 7,5 Mikrogramm 92 % der Probanden eine Seroprotektion und 75 % eine Serokonversion erreichten.

Kreuzreaktivität

Kreuzreaktive Immunantwort, die von H5N1 A/Vietnam/1194/2004 gegen A/turkey/Turkey/1/2005 und A/Indonesia/5/2005 ausgelöst wurde

Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine gewisse heterologe Immunantwort gegen A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; Stamm 2.2.1) und A/Indonesia/5/2005 (Stamm 2.1) war sowohl nach der zweiten als auch nach der dritten Impfung nachweisbar, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 1-Impfstoffs gegen die Stämme der Gruppe 2 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden nach der zweiten Dosis bei

Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren mittels SRH (single radial haemolysis) und HAH (Hämagglutinationshemmtest) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95 % KI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonversionsrate (95 % KI)**	n.a.†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	n.a.†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonversionsrate (95 % KI)°	n.a.†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)°°	n.a.†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

*** GMR des SRH

† In V87P1: zu Beginn der Studie nicht bestimmt

° Gemessen mit dem HAH ≥ 40

°° GMR des HAH

Die MN-Ergebnisse für die klinischen Studien V87P12, V87P3 und V87P13 in der oben angeführten Tabelle ergaben eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate gegen A/Turkey/Turkey/2005 im Bereich zwischen 10 % (2-27) und 39 % (32-46) bzw. 10 % (2-27) und 36 % (29-43). Die MN-Ergebnisse zeigen eine GMR gegen A/Turkey/Turkey/2005 im Bereich zwischen 1,59 und 2,95.

Ältere Personen (≥ 61 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/05 wurden nach der zweiten Dosis bei älteren Personen ≥ 61 Jahren mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 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 $\geq 25 \text{ mm}^2$

- ** geometrische Mittelwerte des SRH
- ° gemessen mit dem HAH ≥ 40
- °° geometrische Mittelwerte des HAH
- *** In V87P1: zu Beginn der Studie 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) (Studie V87P1) und 30 % (24-37) (Studie V87P13) und eine Serokonversionsrate von 25 % (19-31) für die V87P13-Studie. Die MN-Ergebnisse in der Studie V87P13 zeigten GMR gegen A/Turkey/Turkey/05 von 2,01 (1,78-2,26).

Kreuzreaktive Immunantwort, die von A/turkey/Turkey/1/2005 gegen A/Indonesia/5/2005 und A/Vietnam/1194/2004 ausgelöst wurde

Eine heterologe Immunantwort gegen A/Indonesia/5/2005 (Stamm 2.1) war in der Studie V87P11 nach der zweiten Impfung zu beobachten, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 2.2.1-Impfstoffs gegen Stämme der Gruppe 2.1 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 und A/Vietnam/1194/2004 wurden nach der zweiten Dosis bei Erwachsenen (18 - 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper		V87P11 Erwachsene (18-60 Jahre) N=182		V87P11 Ältere Personen (≥ 61 -89 Jahre) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektionsrate (95 % KI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversionsrate (95 % KI)*	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI) [°]	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversionsrate (95 % KI) [°]	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI) ^{°°}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a Tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** GMR des SRH

° Gemessen mit dem HAH ≥ 40

°° GMR des HAH

Die MN-Ergebnisse für A/Indonesia/5/2005 zeigten eine Seroprotektionsrate von 38 % (31-45) bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und 14 % (8-20) bei älteren Personen (≥ 61 Jahre); eine Serokonversionsrate von 58 % (50-65) bei Erwachsenen und 30 % (23-38) bei älteren Personen und schließlich eine GMR von 4,67 (3,95-5,56) bei Erwachsenen und 2,19 (1,86-2,58) bei älteren Personen.

Die MN-Ergebnisse für A/Vietnam1194/2004 zeigten eine Seroprotektionsrate von 10 % (6-16) bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und 6 % (3-11) bei älteren Personen (≥ 61 Jahre); eine Serokonversionsrate von 19 % (13-25) bei Erwachsenen und 7 % (4-13) bei älteren Personen

und schließlich eine GMR von 1,86 (1,63-2,12) bei Erwachsenen und 1,33 (1,17-1,51) bei älteren Personen.

Aktivierung des Langzeit-Immungedächtnisses durch die Auffrischungsdosis:

Eine einzelne Impfung mit MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 induzierte eine hochgradige und rasche serologische Reaktion bei Probanden, die 6 bis 8 Jahre früher eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen eines anderen Impfstoffs mit derselben Formulierung, aber unter Verwendung des H5N3-Stamms erhalten hatten.

In einer klinischen Phase-I-Prüfung (V87P3) wurden erwachsenen Probanden zwischen 18 und 65 Jahren, die 6 bis 8 Jahre zuvor eine Grundimmunisierung mit 2 Dosen MF59-adjuvantiertem H5N3-Impfstoff/A/Duck/Singapore/97 erhalten hatten, 2 Auffrischungsdosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 verabreicht. Die SRH-Ergebnisse nach der ersten Dosis, die eine präpandemische Grundimmunisierung plus eine einzelne heterologe Auffrischungsdosis nachahmen, zeigten eine Seroprotektion und Serokonversionsraten von 100 % (74-100) und einen achtzehnfachen Anstieg im SHR-Bereich (GMR).

Alternative Impfprogramme:

In einer klinischen Prüfung, die 4 verschiedene Impfprogramme bei 240 Probanden zwischen 18 und 60 Jahren auswertete, wobei die zweite Dosis entweder 1, 2, 3 oder 6 Wochen nach der ersten Dosis von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 erfolgte, erreichten alle Gruppen des Impfschemas 3 Wochen nach der zweiten Impfung hohe Konzentrationen für Antikörper, die mittels SHR bestimmt wurden. Die mittels SHR bestimmten Seroprotektionsraten reichten von 86 % bis 98 %; die Serokonversionsraten reichten von 64 % bis 90 % und die GMR reichte von 2,92 bis 4,57. Das Ausmaß der Immunantwort war geringer in jener Gruppe, die die zweite Dosis 1 Woche später erhielt und größer in den Gruppen mit längeren Abständen zwischen den Verabreichungen.

Probanden mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen:

Die Immunogenität von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bei erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mit Grunderkrankungen (Studie V87_25) oder immunsuppressiven Erkrankungen (vorwiegend Probanden mit HIV-Infektion) (Studie V87_26) wurde im Vergleich zu gesunden erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) in zwei klinischen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (mit einem saisonalen trivalenten inaktivierten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, der für die Anwendung bei älteren Patienten ab 65 Jahren zugelassen ist, als Vergleichspräparat) beurteilt. In der Studie V87_25 und der Studie V87_26 waren 96 Probanden bzw. 67 Probanden älter als 70 Jahre. In beiden Studien wurde die Immunogenität von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Dosis mit Hilfe von HAH, SRH und MN-Test nachgewiesen.

Geometrischer Mittelwert*, Seroprotektionsrate*, Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** für Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden 21 Tage nach der zweiten Dosis mittels SRH (single radial haemolysis) bestimmt und sind wie folgt:

Studie V87_25				
	Erwachsene (20-60 Jahre) ^a	Erwachsene (19-60 Jahre) ^a	Ältere (61-84 Jahre) ^a	Ältere (61-79 Jahre) ^a
Anti-HA-Antikörper (SRH)	Erkrankungen N=140	Gesund N=57	Erkrankungen N=143	Gesund N=57
Geometrischer Mittelwert (95 % KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversionsrate (95 % KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Erwachsene (20-60 Jahre) ^a	Erwachsene (18-59 Jahre) ^a	Ältere (61-84 Jahre) ^a	Ältere (61-91 Jahre) ^a
Anti-HA-Antikörper (SRH)	Immun- geschwächt N = 143	Gesund N = 57	Immun- geschwächt N = 139	Gesund N = 62
Geometrischer Mittelwert (95 % KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversionsrate (95 % KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

* gemessen mit SRH-Test, Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$, Serokonversion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden mit einem SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ zu Beginn der Studie oder einem Mindestanstieg von 50 % im SHR-Bereich für Probanden mit $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometrische Mittelwerte des SRH

Die HAH-Ergebnisse für die beiden klinischen Studien zeigten niedrigere Werte als die, die im Rahmen der vorhergehenden Studien berichtet wurden. Die Serokonversionsraten gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 reichten von 37,50 % bis 43,10 % bei gesunden Erwachsenen und von 19,18 % bis 26,47 % bei erwachsenen Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 21,43 % bis 30,65 % bei gesunden älteren Probanden und von 24,49 % bis 27,86 % bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

Die MN-Ergebnisse gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 zeigen eine Serokonversionsrate von 66,67 % bei gesunden Erwachsenen und reichen von 33,57 % bis 54,14 % bei Erwachsenen mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 24,39 % bis 29,03 % bei gesunden älteren Probanden und von 31,65 % bis 39,42 % bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

In beiden Studien, V87_25 und V87_26, deuten die niedrigeren Werte für Antikörper (gemessen mit HAH, SRH und MN-Test) und die reduzierten Seroprotektionsraten bei Erwachsenen und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen darauf hin, dass H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nicht dasselbe Maß an Schutz gegen den A/H5N1-Stamm erreicht wie bei gesunden Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studien boten begrenzte Daten zur Immunogenität bei Probanden mit einigen Grunderkrankungen (insbesondere

Nierenfunktionsstörungen und periphere Gefäßerkrankungen) und einigen immunsuppressiven Erkrankungen (insbesondere transplantierte Patienten und Patienten, die im Rahmen einer Krebsterapie behandelt werden). In diesen Studien wurden bei gesunden älteren Probanden im Vergleich zu gesunden Erwachsenen auch niedrigere Werte für Antikörper und reduzierte Seroprotektionsraten gegen den homologen H5N1-Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 gemessen, obwohl vorherige Untersuchungen die Induzierung ausreichender immunogener Reaktionen gegen H5N1-Stämme gezeigt hatten (siehe vorstehende Informationen zu älteren Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Immunogenität von aH5N1 in der pädiatrischen Population wurde in Studie V87P6 und V87_30 bewertet.

Studie V87P6 wurde mit einem H5N1 A/Vietnam/1194/2004-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 zweiten Impfung (Tag 43) erzielten alle Altersgruppen (d.h. 6 bis 35 Monate, 3 bis 8 Jahre und 9 bis 17 Jahre) hohe Antikörpertiter gegen A/Vietnam/1194/2004, die mit SRH und HAH gemessen wurden und in der untenstehenden Tabelle angeführt sind.

		Kinder (6 bis 35 Monate)	Kinder (3 bis 8 Jahre)	Jugendliche (9 bis 17 Jahre)
		N=134	N=91	N=89
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI)* Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsrate (95 % KI)**Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Tag 43 bis Tag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektionsrate (95 % KI)° Tag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Serokonversionsrate (95 % KI)°°Tag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)°°° Tag 43 bis Tag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotektion war definiert als HAH-Titer $\geq 1:40$

** Serokonversion war definiert als nicht messbarer Titer bis $\geq 1:40$ oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

*** Geometrische Mittelwerte von HAH

° Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

°°° Geometrische Mittelwerte von SRH

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).

Studie V87_30 war eine randomisierte, für Beobachter verblindete, multizentrische Studie zur Ermittlung der Immunogenität von sechs Formulierungen in Bezug auf das Verhältnis von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 und MF59 Adjuvans. In dieser Studie wurden 420 pädiatrische Probanden im

Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren in zwei Alterskohorten aufgeteilt: Alter 6 bis 35 Monate (N=210) und Alter 3 bis 8 Jahre (N=210).

Der Impfstoff wurde als zwei separate Injektionen im Abstand von 3 Wochen verabreicht. Die Antikörperspiegel gegen A/turkey/Turkey/1/2005 wurden mit HAH- und MN-Tests drei Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) gemessen. Das immunologische Ansprechen auf die zugelassene Formulierung (7,5 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) und die in der Studie angewendete Formulierung mit dem halben Antigengehalt (3,75 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) ist unten gezeigt.

Formulierung		7,5 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans		3,75 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans	
Altersgruppen		6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre	6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre
		N=31	N=36	N=36	N=33
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI) * Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsrate (95 % KI)** Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Tag 43 bis Tag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% mit Titer $\geq 1:40$ (95 % KI) Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsrate (95 % KI)** Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Tag 43 bis Tag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotektion definiert als HAH-Titer $\geq 1:40$

** Serokonversion definiert als nicht messbarer Titer bis $\geq 1:40$ oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

*** Geometrische Mittelwerte der Titer

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-Mikrogramm-Dosen Focetria bei 70 Kindern und Jugendlichen (9 bis 17 Jahre), 60 Kindern (3 bis 8 Jahre), 58 Kindern (12 bis 35 Monate) und 49 Säuglingen (6 bis 11 Monate) bestimmt. Die CHMP Immunogenitätskriterien für Erwachsene (18 bis 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 Jugendlichen.

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,
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. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml in einer Einzeldosis-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 Gebrauch vorsichtig schütteln.

Das normale Erscheinungsbild von Foclivia nach dem Schütteln entspricht dem einer milchig-weißen Suspension.

Vor der Anwendung muss die Suspension visuell überprüft werden. Im Falle von Partikeln und/oder anormalen Aussehens muss der Impfstoff verworfen werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/577/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foclivia Injektions suspension im Mehrfachdosenbehältnis
Pandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase)* vom Stamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 Mikrogramm**
pro 0,5-ml-Dosis

* vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen

** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

MF59C.1 als Adjuvans, bestehend aus:

Squalen	9,75 Milligramm
Polysorbat 80	1,175 Milligramm
Sorbitantriöleat	1,175 Milligramm
Natriumcitrat	0,66 Milligramm
Citronensäure	0,04 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.

Foclivia kann Restbestandteile von Ei- und Hühnerproteinen, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid enthalten, welche während des Herstellungsprozesses verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Personen im Alter von 6 Monaten und älter: Anwendung von zwei Dosen (von jeweils 0,5 ml) im Abstand von 21 Tagen.

Die Daten hinsichtlich einer dritten Dosis (Auffrischungsimpfung), die 6 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Kindern unter 6 Monaten vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird durch intramuskuläre Injektion vorzugsweise in den anterolateralen Aspekt des Oberschenkels bei Kleinkindern oder in die Deltamuskelregion des Oberarms bei älteren Personen verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese mit anaphylaktischen (d. h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteile (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) in diesem Impfstoff. Bei einer Pandemie kann die Verabreichung dieses Impfstoffes an Personen mit anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese, wie oben definiert, 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

Rückverfolgbarkeit

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

Bei Verabreichung dieses Impfstoffes bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Thiomersal sowie gegen Restbestandteile (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycinsulfat, Neomycinsulfat, Formaldehyd, Hydrocortison und Cetyltrimethylammoniumbromid) 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, sollte die Immunisierung bei Patienten mit fieberhaften Erkrankungen bis zur Entfieberung verschoben werden.

Immungeschwächte Personen

Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, kann die Immunantwort auf eine aktive Immunisierung vermindert sein.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär oder intradermal verabreicht werden. Es liegen keine Daten zum subkutanen Verabreichungsweg von Foclivia vor. Daher müssen von den Verantwortlichen im Gesundheitswesen der Nutzen und die potenziellen Risiken einer Verabreichung des Impfstoffs an Personen mit Thrombozytopenie oder anderen Blutungsstörungen eingeschätzt werden, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, außer der potenzielle Nutzen überwiegt das Blutungsrisiko.

Schutz gegen Influenza

Es gibt kein etabliertes Immunkorrelat für den Schutz vor Influenza A (H5N1).

Eine schützende Immunantwort kann möglicherweise nicht bei allen geimpften Personen ausgelöst werden.

Ein gewisser Grad einer kreuzreaktiven Immunität wurde gegen H5N1-Viren aus von dem Impfstamm abweichenden Stämmen beobachtet. Der Umfang des Schutzes, der gegen H5N1-Stämme anderer Klade hervorgerufen werden kann, ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vor, 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 einer Impfung als psychisch bedingte Reaktion 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.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

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

Kalium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Foclivia kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen verabreicht werden und die Immunisierung sollte an verschiedenen Gliedmaßen durchgeführt werden.

Zur gleichzeitigen Verabreichung von Foclivia mit Impfstoffen, bei denen es sich nicht um nicht-adjuvantierte saisonale Influenzaimpfstoffe handelt, liegen keine Daten vor. Falls die gleichzeitige Verabreichung mit einem anderen Impfstoff erwogen wird, sollte die Applikation in unterschiedliche Gliedmaßen erfolgen. Es ist zu beachten, dass es gegebenenfalls zu einer Intensivierung von Nebenwirkungen kommen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die begrenzten Daten, die von Frauen vorliegen, welche während der klinischen Prüfungen mit Foclivia oder anderen pandemischen MF59C.1-adjuvantierten Impfstoffen schwanger wurden, waren für eine Beurteilung der mit dem Impfstoff während einer Schwangerschaft verbundenen Risiken nicht ausreichend.

Es wird allerdings geschätzt, dass während der H1N1-Pandemie 2009 mehr als 90.000 Frauen während der Schwangerschaft mit Focetria (einem H1N1-Pandemie-Impfstoff, der Foclivia ähnlich ist) geimpft wurden, 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

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Foclivia während der Stillzeit vor. Der potenzielle Nutzen und die möglichen Risiken für die Mutter und den Säugling sollten vor der Verabreichung von Foclivia berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur menschlichen Fertilität vor. Eine Studie an weiblichen Kaninchen zeigte keine toxischen Auswirkungen von Foclivia auf die Fortpflanzung und Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die männliche Fertilität wurde bei Tieren nicht untersucht.

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

Foclivia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen können jedoch vorübergehend Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffs (7,5 oder 15 Mikrogramm Hämagglutinin [HA]), der entweder den Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 oder den Stamm A/Vietnam/1194/2004 enthielt, wurde in neun klinischen Prüfungen bei gesunden Probanden an 5.055 Erwachsenen, älteren Personen und Kindern evaluiert. Von den erwachsenen Probanden waren 4.041 18 bis 60 Jahre alt und 540 Probanden waren ältere Personen von 61 Jahren oder älter. In der pädiatrischen Population waren 214 Probanden 6 bis 35 Monate alt, 167 Probanden 3 bis 8 Jahre alt und 93 Probanden 9 bis 17 Jahre alt.

Das Gesamtsicherheitsprofil war bei Erwachsenen, älteren Personen sowie Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Klinische Studien an 383 Probanden, die MF59C.1-adjuvantierten Impfstoff mit einem H1N1-, H5N3- oder H9N2-Stamm erhielten, zeigten ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie in den Studien mit H5N1.

Unabhängig von der Antigendosis, dem Antigen-Subtyp oder der Altersgruppe waren die meisten lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach der Anwendung von kurzer Dauer, setzten kurz nach dem Zeitpunkt der Impfung ein und waren von leichter oder mittelschwerer Art. In allen Studien fand sich nach der zweiten Impfung eine allgemeine Tendenz zu einer Reduktion der berichteten lokalen Nebenwirkungen, verglichen mit der ersten Injektion.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 60 Jahren waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (59 %), Myalgie (34 %), Kopfschmerzen (26 %), Rötungen an der Injektionsstelle (24 %), Ermüdung (24 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (21 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (15 %), Schüttelfrost (13 %) und Unwohlsein (13 %).

Bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (35 %), Myalgie (24 %), Rötungen an der Injektionsstelle (17 %), Kopfschmerzen (16 %), Schüttelfrost (12 %), Ermüdung (10 %) und Unwohlsein (10 %).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (95 %), Kopfschmerzen (61 %), Myalgie (60 %), Ermüdung (41 %), Rötungen an der Injektionsstelle (60 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (34 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (34 %), Unwohlsein (32 %), Übelkeit (25 %), Schwitzen (18 %), Schüttelfrost (19 %), Diarrhö (18 %) und Ecchymose an der Injektionsstelle (16 %).

Bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten waren die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen Rötungen an der Injektionsstelle (62 %), Reizbarkeit (57 %), Druckschmerz (55 %), unübliches Weinen (48 %), Schläfrigkeit (45 %), Verhärtungen an der Injektionsstelle (38 %), Schwellungen an der Injektionsstelle (37 %), Veränderung der Essgewohnheiten (36 %), Diarrhö (34 %), Fieber (27 %), Ecchymose an der Injektionsstelle (19 %), Erbrechen (10 %), Schwitzen (10 %) und ungewöhnliches Schwitzen (10 %).

Die nach jeder der Impfdosen (d.h. erste, zweite Dosis oder Auffrischungsdosis) gemeldeten abgefragten und nicht abgefragten Nebenwirkungen bei Personen aller Altersgruppen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens und der Systemorganklasse gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Sehr selten ($< 1/10\,000$).

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Veränderung der Essgewohnheiten ¹	Appetitlosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ² , Diarrhö ² , Erbrechen ²			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Schwitzen ² , ungewöhnliches Schwitzen ¹		Urtikaria	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Schwellungen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Druckschmerz an der Injektionsstelle ¹ , Verhärtungen an der Injektionsstelle, Rötungen an der Injektionsstelle, Ecchymose an der Injektionsstelle ² , Ermüdung, Schüttelfrost/Frösteln, Unwohlsein, Schläfrigkeit ¹ , Reizbarkeit ¹ , unübliches Weinen ¹ , Fieber ³	Blutung an der Injektionsstelle		

¹ Meldungen nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6-35 Monaten.

² Bei Erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Personen (≥ 61 Jahre) als häufig gemeldet.

³ Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig gemeldet und bei älteren Personen (≥ 61 Jahre) als gelegentlich.

Die Mehrzahl dieser Reaktionen klingt im Allgemeinen innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

Klinische Studien mit speziellen Patientenpopulationen

In zwei klinischen Studien, V87_25 und V87_26, mit speziellen Patientenpopulationen wurde das Auftreten von Nebenwirkungen bei erwachsenen (18-60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre), die entweder gesund waren oder bei denen eine Grunderkrankung oder eine immunsuppressive Erkrankung vorlag, ausgewertet.

Im Rahmen der Studien V87_25 und V87_26 stimmten die Daten für die Sicherheit von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bei gesunden erwachsenen und älteren Probanden mit den aus früheren klinischen Studien vorliegenden Daten zur Sicherheit überein. Bei immungeschwächten Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren wurden allerdings leicht höhere Raten für Übelkeit (13,0 %) berichtet. Darüber hinaus wurden sowohl für erwachsene als auch für ältere immungeschwächte Probanden sowie sowohl für erwachsene als auch für ältere Probanden mit Grunderkrankungen höhere Raten für Arthralgie (bis zu 23,3 %) berichtet.

Die im Folgenden aufgeführten abgefragten Nebenwirkungen wurden in diesen beiden Studien zusätzlich erfasst und mit den nachstehend genannten Häufigkeiten für alle Probanden, die H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 erhielten, unabhängig vom Alter oder Gesundheitszustand, berichtet:

Durchfall (bis zu 11,9 %), Appetitverlust (bis zu 10,9%) und Erbrechen (bis zu 1,7 %). In beiden Studien wurden für Probanden mit Grunderkrankungen und immunsuppressiven Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Probanden (unabhängig vom Alter) häufiger Fälle mit Durchfall, Appetitverlust und Erbrechen berichtet.

Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Es liegen keine Erfahrungen mit Foclivia nach der Markteinführung vor.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien erfasst wurden, liegen Meldungen der folgenden Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung von H1N1v vor (zugelassen für die Anwendung ab dem Alter von 6 Monaten während der Influenzapandemie 2009, und mit dem gleichen MF59-Adjuvans und hergestellt nach dem gleichen Verfahren wie Foclivia).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen einschließlich Dyspnoe, Bronchospasmus, laryngeales Ödem, die in seltenen Fällen zu Schock führen

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Synkope, Präsynkope, Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und Neuritis

Herzerkrankungen

Palpitation, Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bauchschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Generalisierte Hautausschläge einschließlich Juckreiz, unspezifischer Ausschlag, Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie

Nach der Markteinführung von saisonalen nicht-adjuvantierten trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und einem saisonalen trivalenten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, zugelassen für Personen ab 65 Jahren, wurde in Anwendungsbeobachtungen über folgende zusätzliche Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie (in einigen Fällen reversible Thrombozytenzahlen von unter 5000/mm³)

Erkrankungen des Nervensystems

Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis und Guillain-Barré-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Vaskulitis, die eventuell mit vorübergehender renaler Beteiligung einhergehen kann

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche, Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle (in einigen Fällen Schwellung, Schmerzen und Rötung eines Bereichs von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche)

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Impfstoffe zur Pandemievorsorge 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 Impfstoff zur Pandemievorsorge erhaltenen Daten dienen zur Entwicklung einer Impfstrategie, die wahrscheinlich für den pandemischen Impfstoff verwendet wird: mit Impfstoffen zur Pandemievorsorge gewonnene klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten sind relevant für die pandemischen Impfstoffe.

Immunantwort auf MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 oder dem Stamm A/turkey/Turkey/1/2005.

Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine klinische Phase-II-Studie (V87P1) wurde mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 bei 312 gesunden Erwachsenen durchgeführt. Zwei Dosen des Impfstoffes, der 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin (HA)/Dosis adjuvantiert enthielt, wurden in einem Abstand von 3 Wochen an 156 Probanden verabreicht. Die Immunogenität wurde bei 149 Probanden beurteilt.

In einer klinischen Prüfung der Phase III (V87P13) wurden 2693 erwachsene Probanden aufgenommen und 2566 erhielten in einem Abstand von 3 Wochen zwei Dosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff, der den Stamm A/Vietnam/1194/2004 7,5 Mikrogramm HA/Dosis enthielt. Die Immunogenitätsergebnisse wurden in einer Untergruppe (N=197) der Probanden ermittelt.

In einer dritten klinischen Studie (V87P11) erhielten 194 Erwachsene zwei Dosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 Mikrogramm HA/Dosis in einem Abstand von 3 Wochen. Die Immunogenität wurde bei 182 Probanden beurteilt.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 und gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden bei Erwachsenen mittels Single Radial Hemolysis (SRH) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich.

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=182
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=128	-
Serostatus zu Beginn der Studie	< 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)	-

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** geometrische Mittelwerte (GMR) des SRH

Die MicroNeutralization (MN)-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 (Studien V87P1 und V87P13) 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.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 85 % (79-90) bzw. 93 % (89-96) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung entspricht den Ergebnissen, die mittels SRH erhalten wurden.

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 (≥ 61 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff (A/Vietnam/1194/2004 und A/turkey/Turkey/1/2005) wurden bei Probanden ab 61 Jahren (eine begrenzte Zahl der Probanden war älter als 70 Jahre; N=123) in zwei klinischen Studien mittels SRH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 Tage nach der 2. Dosis N=132 ^c
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-Antikörper (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=143
Serostatus zu Beginn der Studie	< 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)

^a Alter: 62-88 Jahre; ^b Alter: 61-68 Jahre; ^c Alter: 61-89 Jahre

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** GMR des SRH

Die MN-Ergebnisse gegen A/Vietnam/1194/2004 (Studien V87P1 und V87P13) 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.

In der Studie V87P11 weisen die MN-Ergebnisse gegen homologe A/turkey/Turkey/1/2005-Stämme auf eine Seroprotektions- und Serokonversionsrate von 68 % (59-75) bzw. 81 % (74-87) hin. Die mit dem MN-Test beurteilte Immunreaktion auf die Impfung ist ähnlich wie die Ergebnisse, die mittels SRH erhalten wurden.

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 % (N=33) der älteren Probanden im Alter von 62 bis 88 Jahren, die mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 in der Studie V87P1 immunisiert worden waren, zeigten 6 Monate später eine Seroprotektion.

Eine dritte (Auffrischungs)-Dosis des MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoffes wurde 6 Monate 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 A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P2 Erwachsene A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis	Studie V87P1 Ältere Personen A/Vietnam/1194/2004 Auffrischungsdosis nach der 2. Dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonversionsrate (95 % KI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

*** GMR des SRH

• Unterstützende Daten bei Erwachsenen und älteren Populationen

In zwei Dosisfindungsstudien erhielten 80 Erwachsene einen Impfstoff mit Adjuvans zur Pandemievorsorge (H5N3 oder H9N2). Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N3 (A/Duck/Singapur/97) in drei verschiedenen Dosierungen (7,5; 15 und 30 Mikrogramm 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 Mikrogramm 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/chicken/Hongkong/G9/97) in vier verschiedenen Dosierungen (3,75; 7,5; 15 und 30 Mikrogramm HA/Dosis) verabreicht. Die mittels HAH gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von 7,5 Mikrogramm 92 % der Probanden eine Seroprotektion und 75 % eine Serokonversion erreichten.

Kreuzreaktivität

Kreuzreaktive Immunantwort, die von H5N1 A/Vietnam/1194/2004 gegen A/turkey/Turkey/1/2005 und A/Indonesia/5/2005 ausgelöst wurde

Erwachsene (18-60 Jahre)

Eine gewisse heterologe Immunantwort gegen A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; Stamm 2.2.1) und A/Indonesia/5/2005 (Stamm 2.1) war sowohl nach der zweiten als auch nach der dritten Impfung nachweisbar, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 1-Impfstoffs gegen die Stämme der Gruppe 2 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden nach der zweiten Dosis bei

Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren mittels SRH (single radial haemolysis) und HAH (Hämagglutinationshemmtest) bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 A/Vietnam/1194 /2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194 /2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194 /2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95 % KI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonversionsrate (95 % KI)**	n.a.†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)***	n.a.†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonversionsrate (95 % KI)°	n.a.†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)°°	n.a.†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

*** GMR des SRH

† In V87P1: zu Beginn der Studie nicht bestimmt

° Gemessen mit dem HAH ≥ 40

°° GMR des HAH

Die MN-Ergebnisse für die klinischen Studien V87P12, V87P3 und V87P13 in der oben angeführten Tabelle ergaben eine Seroprotektionsrate und Serokonversionsrate gegen A/Turkey/Turkey/2005 im Bereich zwischen 10 % (2-27) und 39 % (32-46) bzw. 10 % (2-27) und 36 % (29-43). Die MN-Ergebnisse zeigen eine GMR gegen A/Turkey/Turkey/2005 im Bereich zwischen 1,59 und 2,95.

Ältere Personen (≥ 61 Jahre)

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/05 wurden nach der zweiten Dosis bei älteren Personen ≥ 61 Jahren mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Anti-HA-Antikörper	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 Tage nach der 2. Dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 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) ^{oo}	n.a.***	1,79 (1,56-2,06)
--	---	---------	------------------

* gemessen mit SRH ≥ 25 mm²

** geometrische Mittelwerte des SRH

o gemessen mit dem HAH ≥ 40

oo geometrische Mittelwerte des HAH

*** In V87P1: zu Beginn der Studie 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) (Studie V87P1) und 30 % (24-37) (Studie V87P13) und eine Serokonversionsrate von 25 % (19-31) für die V87P13-Studie. Die MN-Ergebnisse in der Studie V87P13 zeigten GMR gegen A/Turkey/Turkey/05 von 2,01 (1,78-2,26).

Kreuzreaktive Immunantwort, die von A/turkey/Turkey/1/2005 gegen A/Indonesia/5/2005 und A/Vietnam/1194/2004 ausgelöst wurde

Eine heterologe Immunantwort gegen A/Indonesia/5/2005 (Stamm 2.1) war in der Studie V87P11 nach der zweiten Impfung zu beobachten, was auf eine Kreuzreaktivität des Stamm 2.2.1-Impfstoffs gegen Stämme der Gruppe 2.1 hindeutet.

Die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate** und der Serokonversionsfaktor*** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Indonesia/5/2005 und A/Vietnam/1194/2004 wurden nach der zweiten Dosis bei Erwachsenen (18 - 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mittels SRH und HAH bestimmt und sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Anti-HA-Antikörper		V87P11 Erwachsene (18-60 Jahre) N=182		V87P11 Ältere Personen (≥ 61 -89 Jahre) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektionsrate (95 % KI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversionsrate (95 % KI)*	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversionsrate (95 % KI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

a Tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

* Seroprotektion: SRH-Bereich ≥ 25 mm²

** Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich ≥ 25 mm² für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich ≤ 4 mm² an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich > 4 mm² an Tag 1)

*** GMR des SRH

o Gemessen mit dem HAH ≥ 40

oo GMR des HAH

Die MN-Ergebnisse für A/Indonesia/5/2005 zeigten eine Seroprotektionsrate von 38 % (31-45) bei Erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und 14 % (8-20) bei älteren Personen (≥ 61 Jahre); eine Serokonversionsrate von 58 % (50-65) bei Erwachsenen und 30 % (23-38) bei älteren Personen und schließlich eine GMR von 4,67 (3,95-5,56) bei Erwachsenen und 2,19 (1,86-2,58) bei älteren Personen.

Die MN-Ergebnisse für A/Vietnam/1194/2004 zeigten eine Seroprotektionsrate von 10 % (6-16) bei Erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und 6 % (3-11) bei älteren Personen (≥ 61 Jahre); eine Serokonversionsrate von 19 % (13-25) bei Erwachsenen und 7 % (4-13) bei älteren Personen und schließlich eine GMR von 1,86 (1,63-2,12) bei Erwachsenen und 1,33 (1,17-1,51) bei älteren Personen.

Aktivierung des Langzeit-Immungedächtnisses durch die Auffrischungsdosis:

Eine einzelne Impfung mit MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 induzierte eine hochgradige und rasche serologische Reaktion bei Probanden, die 6 bis 8 Jahre früher eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen eines anderen Impfstoffs mit derselben Formulierung, aber unter Verwendung des H5N3-Stamms erhalten hatten.

In einer klinischen Phase-I-Prüfung (V87P3) wurden erwachsenen Probanden zwischen 18 und 65 Jahren, die 6 bis 8 Jahre zuvor eine Grundimmunisierung mit 2 Dosen MF59-adjuvantiertem H5N3-Impfstoff/A/Duck/Singapore/97 erhalten hatten, 2 Auffrischungsdosen von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 verabreicht. Die SRH-Ergebnisse nach der ersten Dosis, die eine präpandemische Grundimmunisierung plus eine einzelne heterologe Auffrischungsdosis nachahmen, zeigten eine Seroprotektion und Serokonversionsraten von 100 % (74-100) und einen achtzehnfachen Anstieg im SHR-Bereich (GMR).

Alternative Impfprogramme:

In einer klinischen Prüfung, die 4 verschiedene Impfprogramme bei 240 Probanden zwischen 18 und 60 Jahren auswertete, wobei die zweite Dosis entweder 1, 2, 3 oder 6 Wochen nach der ersten Dosis von MF59C.1-adjuvantiertem H5N1-Impfstoff mit dem Stamm A/Vietnam/1194/2004 erfolgte, erreichten alle Gruppen des Impfschemas 3 Wochen nach der zweiten Impfung hohe Konzentrationen für Antikörper, die mittels SHR bestimmt wurden. Die mittels SHR bestimmten Seroprotektionsraten reichten von 86 % bis 98 %; die Serokonversionsraten reichten von 64 % bis 90 % und die GMR reichte von 2,92 bis 4,57. Das Ausmaß der Immunantwort war geringer in jener Gruppe, die die zweite Dosis 1 Woche später erhielt und größer in den Gruppen mit längeren Abständen zwischen den Verabreichungen.

Probanden mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen:

Die Immunogenität von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 bei erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mit Grunderkrankungen (Studie V87_25) oder immunsuppressiven Erkrankungen (vorwiegend Probanden mit HIV-Infektion) (Studie V87_26) wurde im Vergleich zu gesunden erwachsenen (18 bis 60 Jahre) und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) in zwei klinischen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (mit einem saisonalen trivalenten inaktivierten MF59-adjuvantierten Subunit-Influenzaimpfstoff, der für die Anwendung bei älteren Patienten ab 65 Jahren zugelassen ist, als Vergleichspräparat) beurteilt. In der Studie V87_25 und der Studie V87_26 waren 96 Probanden bzw. 67 Probanden älter als 70 Jahre. In beiden Studien wurde die Immunogenität von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Dosis mit Hilfe von HAH, SRH und MN-Test nachgewiesen.

Geometrischer Mittelwert*, Seroprotektionsrate*, Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** für Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 wurden 21 Tage nach der zweiten Dosis mittels SRH (single radial haemolysis) bestimmt und sind wie folgt:

Studie V87_25				
	Erwachsene (20-60 Jahre) ^a	Erwachsene (19-60 Jahre) ^a	Ältere (61-84 Jahre) ^a	Ältere (61-79 Jahre) ^a
Anti-HA- Antikörper (SRH)	Erkrankungen N=140	Gesund N=57	Erkrankungen N=143	Gesund N=57
Geometrischer Mittelwert (95 % KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversionsrate (95 % KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Erwachsene (20-60 Jahre) ^a	Erwachsene (18-59 Jahre) ^a	Ältere (61-84 Jahre) ^a	Ältere (61-91 Jahre) ^a
Anti-HA- Antikörper (SRH)	Immun- geschwächt N = 143	Gesund N = 57	Immun- geschwächt N = 139	Gesund N = 62
Geometrischer Mittelwert (95 % KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektionsrate (95 % KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversionsrate (95 % KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversionsfaktor (95 % KI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a tatsächlicher Altersbereich der eingeschlossenen Patientenpopulation

* gemessen mit SRH-Test, Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$, Serokonversion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden mit einem SRH-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ zu Beginn der Studie oder einem Mindestanstieg von 50 % im SRH-Bereich für Probanden mit $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometrische Mittelwerte des SRH

Die HAH-Ergebnisse für die beiden klinischen Studien zeigten niedrigere Werte als die, die im Rahmen der vorhergehenden Studien berichtet wurden. Die Serokonversionsraten gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 reichten von 37,50 % bis 43,10 % bei gesunden Erwachsenen und von 19,18 % bis 26,47 % bei erwachsenen Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 21,43 % bis 30,65 % bei gesunden älteren Probanden und von 24,49 % bis 27,86 % bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

Die MN-Ergebnisse gegen den homologen Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 zeigen eine Serokonversionsrate von 66,67 % bei gesunden Erwachsenen und reichen von 33,57 % bis 54,14 % bei Erwachsenen mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen; die Serokonversionsraten reichten von 24,39 % bis 29,03 % bei gesunden älteren Probanden und von 31,65 % bis 39,42 % bei älteren Probanden mit immunsuppressiven Erkrankungen oder Grunderkrankungen. In beiden Studien wurden vergleichbare Trends für Seroprotektionsraten beobachtet.

In beiden Studien, V87_25 und V87_26, deuten die niedrigeren Werte für Antikörper (gemessen mit HAH, SRH und MN-Test) und die reduzierten Seroprotektionsraten bei Erwachsenen und älteren Probanden (≥ 61 Jahre) mit Grunderkrankungen oder immunsuppressiven Erkrankungen darauf hin, dass H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nicht dasselbe Maß an Schutz gegen den A/H5N1-Stamm erreicht

wie bei gesunden Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studien boten begrenzte Daten zur Immunogenität bei Probanden mit einigen Grunderkrankungen (insbesondere Nierenfunktionsstörungen und periphere Gefäßerkrankungen) und einigen immunsuppressiven Erkrankungen (insbesondere transplantierte Patienten und Patienten, die im Rahmen einer Krebstherapie behandelt werden). In diesen Studien wurden bei gesunden älteren Probanden im Vergleich zu gesunden Erwachsenen auch niedrigere Werte für Antikörper und reduzierte Seroprotektionsraten gegen den homologen H5N1-Stamm A/turkey/Turkey/1/2005 gemessen, obwohl vorherige Untersuchungen die Induzierung ausreichender immunogener Reaktionen gegen H5N1-Stämme gezeigt hatten (siehe vorstehende Informationen zu älteren Patienten).

Kinder und Jugendliche

Die Immunogenität von aH5N1 in der pädiatrischen Population wurde in Studie V87P6 und V87_30 bewertet.

Studie V87P6 wurde mit einem H5N1 A/Vietnam/1194/2004-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 zweiten Impfung (Tag 43) erzielten alle Altersgruppen (d.h. 6 bis 35 Monate, 3 bis 8 Jahre und 9 bis 17 Jahre) hohe Antikörpertiter gegen A/Vietnam/1194/2004, die mit SRH und HAH gemessen wurden und in der untenstehenden Tabelle angeführt sind.

		Kinder (6 bis 35 Monate)	Kinder (3 bis 8 Jahre)	Jugendliche (9 bis 17 Jahre)
		N=134	N=91	N=89
HAH	Seroprotektions-rate (95 % KI)* Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversions-rate (95 % KI)** Tag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)*** Tag 43 bis Tag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektions-rate (95 % KI)° Tag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Serokonversions-rate (95 % KI)°°Tag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)°°° Tag 43 bis Tag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotektion war definiert als HAH-Titer $\geq 1:40$

** Serokonversion war definiert als nicht messbarer Titer bis $\geq 1:40$ oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

*** Geometrische Mittelwerte von HAH

° Seroprotektion: SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serokonversion war definiert als ein SRH-Bereich $\geq 25 \text{ mm}^2$ für Probanden, die zu Beginn der Studie seronegativ waren (SHR-Bereich $\leq 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1) oder als signifikanter Anstieg (mindestens 50 %) im SHR-Bereich für Probanden, die zu Beginn der Studie seropositiv waren (SHR-Bereich $> 4 \text{ mm}^2$ an Tag 1)

°°° Geometrische Mittelwerte von SRH

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).

Studie V87_30 war eine randomisierte, für Beobachter verblindete, multizentrische Studie zur Ermittlung der Immunogenität von sechs Formulierungen in Bezug auf das Verhältnis von H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 und MF59 Adjuvans. In dieser Studie wurden 420 pädiatrische Probanden im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren in zwei Alterskohorten aufgeteilt: Alter 6 bis 35 Monate (N=210) und Alter 3 bis 8 Jahre (N=210).

Der Impfstoff wurde als zwei separate Injektionen im Abstand von 3 Wochen verabreicht. Die Antikörperspiegel gegen A/turkey/Turkey/1/2005 wurden mit HAH- und MN-Tests drei Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) gemessen. Das immunologische Ansprechen auf die zugelassene Formulierung (7,5 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) und die in der Studie angewendete Formulierung mit dem halben Antigengehalt (3,75 Mikrogramm HA mit 100 % MF59 Adjuvans, 0,5-ml-Dosis) ist unten gezeigt.

Formulierung		7,5 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans		3,75 Mikrogramm HA/ 100 % MF59 Adjuvans	
Altersgruppen		6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre	6 bis 35 Monate	3 bis 8 Jahre
		N=31	N=36	N=36	N=33
HAH	Seroprotektionsrate (95 % KI) * Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsrate (95 % KI)** Tag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)** Tag 43 bis Tag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% mit Titer $\geq 1:40$ (95 % KI) Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsrate (95 % KI)** Tag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversionsfaktor (95 % KI)** Tag 43 bis Tag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotektion definiert als HAH-Titer $\geq 1:40$

** Serokonversion definiert als nicht messbarer Titer bis $\geq 1:40$ oder 4-facher Anstieg von einem messbaren Titer an Tag 1

*** Geometrische Mittelwerte der Titer

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-Mikrogramm-Dosen Focetria bei 70 Kindern und Jugendlichen (9 bis 17 Jahre), 60 Kindern (3 bis 8 Jahre), 58 Kindern (12 bis 35 Monate) und 49 Säuglingen (6 bis 11 Monate) bestimmt. Die CHMP Immunogenitätskriterien für Erwachsene (18 bis 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 Jugendlichen.

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,
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. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen. 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

Schütteln Sie die Mehrfachdosen-Durchstechflasche jedes Mal vorsichtig, bevor Sie eine Dosis (0,5 ml) in eine Spritze aufziehen. Das normale Erscheinungsbild von Foclivia nach dem Schütteln entspricht dem einer milchig-weißen Suspension.

Vor der Anwendung muss die Suspension visuell überprüft werden. Im Falle von Partikeln und/oder anormalen Aussehens muss der Impfstoff verworfen werden.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/577/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Oktober 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

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

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
UK

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Foclivia kann nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn eine offizielle WHO-/EU-Deklaration für eine Influenzapandemie vorliegt, und unter der Bedingung, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Foclivia den amtlich deklarierten pandemischen Stamm gebührend berücksichtigt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

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

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

-

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

Außerhalb des pandemischen Zeitraums wird die normale Häufigkeit und das normale Format der aktualisierten Berichte zur Unbedenklichkeit (PSURs) beibehalten, wobei Nebenwirkungen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest – AESI) besonders überprüft werden. Dies sollte Daten aus laufenden Studien oder, sofern zutreffend, von der tatsächlichen Verwendung der Pandemievorsorge-Stämme umfassen.

Während einer Pandemie-Situation müssen die Ressourcen auf eine zeitnahe und wirksame Überwachung des Sicherheitsprofils der Influenza-Impfstoffe gerichtet sein, die während der Pandemie verwendet werden. Darüber hinaus kann ein Abstand von einem Jahr zu lang sein, um eine Sicherheitsbewertung eines Impfstoffes zu ermöglichen, für den innerhalb eines kurzen Zeitraums eine hohe Expositionsrate erwartet wird. Daher werden jährliche aktualisierte Berichte zur Unbedenklichkeit (PSURs), die in den Zeitraum der Pandemie fallen, durch monatliche „vereinfachte PSURs“ (S-PSUR) in Verbindung mit einer Zusammenfassung der Abgabe des Impfstoffes ersetzt.

- Häufigkeit der Einreichungen:
 - Die Uhr beginnt ab dem ersten Montag nach der Lieferung der ersten Impfstoff-Charge.
 - Erster „Data-Lock-Point“ ist 30 Tage später.
 - Einreichung der S-PSUR an den Berichterstatter und die CHMP-Mitglieder am 45. Tag.
 - Der Prüfbericht des Berichterstatters wird am 50. Tag an die CHMP-Mitglieder weitergereicht.
 - Der CHMP-Bericht wird am 55. Tag an den Hersteller des Impfstoffes weitergereicht.
 - Die Berichterstattung findet in den ersten 6 Monaten monatlich statt.
 - Die Periodizität wird vom Zulassungsinhaber und vom (Co)-Berichterstatter alle 6 Monate überprüft.

Wenn das CHMP übereinstimmend der Ansicht ist, dass der S-PSUR nicht länger erforderlich ist, wird ein vollständiger aktualisierter Bericht zur Unbedenklichkeit (PSUR) in Absprache mit dem Berichterstatter innerhalb eines zeitlichen Rahmens eingereicht, der den Zeitraum seit dem letzten „Data-Lock-Point“ (Datenstichtag) des letzten Routine-PSUR umfasst.

- Format des vereinfachten PSUR:

Nur spontan gemeldete Daten sollten in den aktualisierten Bericht zur Unbedenklichkeit (PSUR) aufgenommen werden. Der Bericht soll die folgenden Tabellen mit zusammenfassenden Daten einschließen.

1. Eine Übersicht über sämtliche spontanen Fälle nach Ländern aufgeführt, geordnet nach der Art des Berichts (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt) und der Schwere der Fälle, für den Zeitraum des Berichts und kumulativ.
2. Eine Übersicht über sämtliche spontanen Nebenwirkungen nach System-Organ-Klassen (SOC) und der bevorzugten Bezeichnung (Preferred Term - PT), geordnet nach Art des Berichts (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt) und einschließlich der Anzahl von Todesfallberichten für den Zeitraum des Berichts und kumulativ.
3. Nebenwirkungen von besonderem Interesse geordnet nach Art des Berichts (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt). Die Nebenwirkungen von besonderem Interesse (AESI) werden wie folgt definiert:

Neuritis	Bevorzugte Bezeichnung (PT) „Brachiale Plexopathie“, „Mononeuritis“, „Neuritis“, „Neuralgische Amyotrophie“, „Radiculitis brachialis“
Konvulsionen	Eingeschränkte Datenbankabfrage durch „Standardised MedDRA Query (SMQ) „Generalisierte konvulsive Anfälle nach Immunisierung“
Enzephalitis (Enzephalomyelitis)	Eingeschränkte Datenbankabfrage durch „Standardised MedDRA Query“ (SMQ) „Nicht-infektiöse Enzephalitis“
Vaskulitis	Eingeschränkte Datenbankabfrage durch „Standardised MedDRA Query“ (SMQ) „Vaskulitis“
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	Eingeschränkte Datenbankabfrage durch „Standardised MedDRA Query“ (SMQ) „Guillain-Barré-Syndrom“
Demyelinisation	Eingeschränkte Datenbankabfrage durch „Standardised MedDRA Query“ (SMQ) „Demyelinisation“ (da das Guillain-Barré-Syndrom

	auch in diese Abfrage eingeschlossen ist, kommt es bei diesen beiden Kategorien zu einer Überschneidung der Fälle)
Idiopathische Fazialisparese	Bevorzugte Bezeichnung (PT) „Fazialisparalyse“, „Fazialisparese“, „Faziale Nervenerkrankung“, „Okulofaziale Paralyse“, „Idiopathische Fazialisparese“
Immune Thrombozytopenie	HLT Thrombozytopenien

4. Ernsthafte nicht aufgeführte Nebenwirkungen (SOC, PTs) geordnet nach der Art des Berichts (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt) für den Zeitraum des Berichts und kumulativ.
5. Sämtliche spontanen Nebenwirkungen nach Altersgruppe, nach SOC und PTs, geordnet nach der Art des Berichts (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt) für den Zeitraum des Berichts und kumulativ.
6. Sämtliche spontanen Nebenwirkungen (SOC, PTs), die bei schwangeren Frauen auftreten, geordnet nach der Art des Berichts (medizinisch bestätigt oder nicht medizinisch bestätigt) für den Zeitraum des Berichts und kumulativ.

Die nachstehenden Richtlinien sollten bei der Datenerhebung befolgt werden:

- Mit Ausnahme von Tabelle 1 beziehen sich alle Tabellen auf die Zahl der Reaktionen (präsentiert auf PT-Ebene, sortiert nach SOC) und nicht auf die Fallzahlen.
- Alle Tabellen basieren auf generischen und nicht auf produktspezifischen Daten.¹ Produktspezifische Daten können im Rahmen der Signalaufarbeitung bewertet werden.
- „Kumulativ“ heißt seit der Verwendung des Impfstoffes; Ereignisse, die nicht während des Zeitraums, der von Interesse ist, berichtet wurden, sollten nicht in den Tabellen aufgeführt werden.
- Sämtliche nicht medizinisch bestätigten Ereignisse sind diejenigen, die spätestens am Datenstichtag in die Datenbank eingegeben wurden. Diejenigen, die noch nicht eingegeben wurden, sollten im nachfolgenden S-PSUR enthalten sein.
- Eine Auflistung der Todesfälle wird in einem Anhang zur Verfügung gestellt.

Eine kurze Übersicht, in der bestätigte Signale und betroffene Bereiche hervorgehoben sind, sollte zur Verfügung gestellt werden. Diese sollte Informationen berücksichtigen, die sich aus der Enhanced Safety Surveillance (ESS) ergeben. Im Fall von mehreren Signalen kann die Aufbereitung der Anzeichen priorisiert werden und entsprechende Zeiträume für eine Einreichung eines vollständigen Signalauswertungsberichts sollten genannt werden.

Abgabebericht für den Impfstoff

Um den Sicherheitsbericht in den einen Zusammenhang zu bringen, sollte eine Zusammenfassung des Impfstoff-Vertriebs enthalten sein und Einzelheiten über die Anzahl der abgegebenen Dosen in

- i) den EU Mitgliedsstaaten während des Berichtszeitraums, geordnet nach Chargennummern,
- ii) den EU Mitgliedsstaaten kumulativ und
- iii) dem Rest der Welt enthalten sein.

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

¹ Auf der Annahme basierend, dass in einem bedeutenden Teil der Fälle der Produktname nicht genannt wird.

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

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

Beschreibung	Fällig am
Während der Pandemie hat der Antragsteller Daten zur klinischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des pandemischen Impfstoffes zu erheben und diese Information dem CHMP zur Beurteilung vorzulegen.	Abhängig vom und nach Einsatz des Impfstoffes im Fall der ersten Pandemie.
Während der Pandemie hat der Antragsteller eine ESS, wie im RMP definiert, durchzuführen.	Abhängig vom und nach Einsatz des Impfstoffes im Fall der ersten Pandemie.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foclivia Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pandemischer Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält als arzneilich wirksame Bestandteile: Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase), vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen und mit MF59C.1 adjuvantiert, vom Stamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

Adjuvans: MF59C.1, Öl-in-Wasser-Emulsion, die als ölige Phase Squalen sowie als Stabilisatoren Polysorbat 80 und Sorbitantriöleat in Citratpuffer (Natriumcitrat, Citronensäure) enthält.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.

1 x 0,5 ml, Einzeldosis-Fertigspritze mit Nadel
1 x 0,5 ml, Einzeldosis-Fertigspritze ohne Nadel
10 x 0,5 ml, Einzeldosis-Fertigspritzen mit Nadel
10 x 0,5 ml, Einzeldosis-Fertigspritzen ohne Nadel

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Verabreichung in den Deltamuskel.

Warnhinweis: Nicht intravaskulär oder intradermal injizieren.

Packungsbeilage beachten.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

6. WARNTINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Gemäß nationalen Anforderungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italien.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/577/001 1 Fertigspritze mit Nadel
EU/1/09/577/002 10 Fertigspritzen mit Nadel
EU/1/09/577/005 1 Fertigspritze ohne Nadel
EU/1/09/577/006 10 Fertigspritzen ohne Nadel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR EINZELDOSIS-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foclivia Injektionssuspension
Pandemischer Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält als arzneilich wirksame Bestandteile: Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase), vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen und mit MF59C.1 adjuvantiert, vom Stamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

Adjuvans: MF59C.1, Öl-in-Wasser-Emulsion, die als ölige Phase Squalen sowie als Stabilisatoren Polysorbat 80 und Sorbitantriöleat in Citratpuffer (Natriumcitrat, Citronensäure) enthält.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.

Durchstechflasche
10 x 1 Dosis
1 Dosis (0,5 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Verabreichung in den Deltamuskel.

Warnhinweis: Nicht intravaskulär oder intradermal injizieren.

Packungsbeilage beachten.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Gemäß nationalen Anforderungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italien.

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/577/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 10-DOSEN-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Foclivia Injektionssuspension im Mehrfachdosenbehältnis
Pandemischer Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält als arzneilich wirksame Bestandteile: Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase), vermehrt in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen und mit MF59C.1 adjuvantiert, vom Stamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

Adjuvans: MF59C.1, Öl-in-Wasser-Emulsion, die als ölige Phase Squalen sowie als Stabilisatoren Polysorbat 80 und Sorbitantriöleat in Citratpuffer (Natriumcitrat, Citronensäure) enthält.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat, Thiomersal, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.

Durchstechflasche
10 x 10 Dosen
1 Dosis (0,5 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Verabreichung in den Deltamuskel.

Warnhinweis: Nicht intravaskulär oder intradermal injizieren.

Packungsbeilage beachten.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Gemäß nationalen Anforderungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italien.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/577/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR SPRITZE UND EINZELDOSIS-DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Foclivia Injektionssuspension
Pandemischer Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)
i.m.-Injektion in den Deltamuskel

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis (0,5 ml)

6. WEITERE ANGABEN

Seqirus S.r.l. - Italien
Im Kühlschrank lagern.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR 10-DOSEN-DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Foclivia Injektionssuspension
Pandemischer Influenza-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)
i.m.-Injektion in den Deltamuskel

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5 INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5-ml-Durchstechflasche mit 10 Dosen (0,5 ml/Dosis)

6. WEITERE ANGABEN

Seqirus S.r.l. - Italien
Im Kühlschrank lagern.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Foclivia Injektionssuspension in einer Fertigspritze

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Foclivia und wofür wird es angewendet?

Foclivia ist ein Impfstoff, der zum Schutz vor einer Influenza (Grippe) im Fall einer offiziell ausgerufenen Pandemie verabreicht werden soll.

Eine pandemische Grippe ist eine bestimmte Art der Influenza, die in gewissen Zeitabständen – von weniger als 10 Jahren bis zu vielen Jahrzehnten – auftritt. Die Anzeichen einer pandemischen Grippe ähneln denen einer gewöhnlichen Grippe, können aber schwerwiegender sein.

Er dient zur Verhinderung der durch den H5N1-Virustyp hervorgerufenen Grippe.

Wenn eine Person mit dem Impfstoff geimpft wird, bildet das natürliche körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) seinen eigenen Schutz (Antikörper) gegen die Krankheit. Keiner der Inhaltsstoffe des Impfstoffes kann Grippe verursachen.

Wie für alle Impfstoffe so gilt auch für Foclivia, dass nicht bei allen geimpften Personen ein vollständiger Schutz erreicht werden kann.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Foclivia erhalten?

Foclivia darf nicht angewendet werden,

- wenn bei einer früheren Verabreichung eine schwere (d. h. lebensbedrohliche) allergische Reaktion gegen einen der Bestandteile von Foclivia aufgetreten ist,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Grippeimpfstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Foclivia sind,
- wenn Sie allergisch auf Eier, Hühnereiweiß oder Ovalbumin reagieren,
- wenn Sie allergisch gegen Kanamycinsulfat und Neomycinsulfat (Antibiotika), Hydrocortison, Formaldehyd oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) sind.
- Zu den Anzeichen einer allergischen Reaktion können ein juckender Hautausschlag, Kurzatmigkeit und Schwellung des Gesichts oder der Zunge gehören.

- In einer pandemischen Situation kann Ihnen der Impfstoff möglicherweise dennoch gegeben werden. Dies ist möglich, wenn für den Fall, dass Sie eine allergische Reaktion bekommen, sofort eine medizinische Behandlung verfügbar ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

- wenn Sie sich fiebrig fühlen,
- wenn Sie irgendeine Erkrankung oder Infektion haben,
- wenn Sie eine immunsuppressive Behandlung erhalten, z. B. Kortison oder eine Chemotherapie bei Krebs, oder wenn Sie eine Erkrankung haben, aufgrund derer Sie anfälliger für Infektionen sind (Immunschwächeerkrankung).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung haben oder leicht blaue Flecken bekommen.

Ihr Arzt sollte Sie über die Möglichkeit informieren, dass Krampfanfälle auftreten können, insbesondere wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte Epilepsie hatten.

Ohnmacht (bewusstlos werden) kann nach oder sogar vor jeglicher Nadelinjektion auftreten. Informieren Sie daher Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer vorherigen Injektion bewusstlos wurden.

Foclivia schützt möglicherweise nicht alle Geimpften vollständig. Dies gilt insbesondere für ältere Personen und Personen mit einem geschwächten Immunsystem, wie zum Beispiel HIV-Patienten, oder Personen mit seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problemen, wie zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist oder Sie an einem seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problem leiden.

INFORMIEREN SIE in jedem dieser Fälle IHREN ARZT ODER DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL, da eine Impfung gegebenenfalls nicht anzuraten ist oder verschoben werden muss.

Anwendung von Foclivia zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie vor kurzem einen anderen Impfstoff erhalten haben. Foclivia kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Grippeimpfstoffen verabreicht werden. Es gibt keine Informationen über die gleichzeitige Verabreichung von Foclivia mit anderen Impfstoffen (keine Grippeimpfstoffe). Wenn die Verabreichung von Foclivia zusammen mit anderen Impfstoffen nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden. In solchen Fällen ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten. Ihr Arzt muss den Nutzen und die möglichen Risiken der Verabreichung des Impfstoffs abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführten Nebenwirkungen können Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeug oder Maschinen beeinträchtigen.

Foclivia enthält Natrium und Kalium

Foclivia enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis. Es ist nahezu natrium- und kaliumfrei.

3. Wie ist Foclivia anzuwenden?

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff unter Berücksichtigung amtlicher Empfehlungen verabreichen.

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes wird je nach Muskelmasse in den Oberarm (Deltamuskel) oder in den Oberschenkel injiziert.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach 3 Wochen verabreicht werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf, wenn folgende Nebenwirkung bei Ihnen auftritt. Sie benötigen unter Umständen dringend ärztliche Hilfe oder eine stationäre Behandlung:

- Atembeschwerden, Schwindel, schwacher und beschleunigter Puls und Hautausschlag; dies sind Symptome einer anaphylaktischen Reaktion (einer sehr schweren allergischen Reaktion)

Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien mit Foclivia aufgetreten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle
- Verhärtungen der Haut an der Injektionsstelle
- Rötungen an der Injektionsstelle
- Schwellungen an der Injektionsstelle
- Bluterguss an der Injektionsstelle
- Schmerzende Muskeln
- Kopfschmerzen
- Erschöpfung
- Allgemeines Unwohlsein
- Frösteln
- Schwitzen*
- Übelkeit*
- Veränderung der Essgewohnheiten**
- Durchfall
- Erbrechen
- Schwitzen und ungewöhnliches Schwitzen**
- Schläfrigkeit**
- Reizbarkeit**
- Unübliches Weinen**
- Fieber***

** Bei Erwachsenen und älteren Personen als häufig gemeldet*

*** Nur bei Kleinkindern und Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten gemeldet*

*** Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig und bei älteren Personen (über 61 Jahre) als gelegentlich gemeldet.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gelenkschmerzen
- Blutung an der Injektionsstelle
- Appetitlosigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Nesselausschlag (Urtikaria)

Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und klingen innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab. Sollten sie andauern, SUCHEN SIE IHREN ARZT AUF.

Nebenwirkungen bei Patienten mit seit langer Zeit bestehenden Grunderkrankungen, zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme, und mit geschwächtem Immunsystem (Immunschwäche), zum Beispiel HIV-Patienten

Übelkeit, Gelenkschmerzen, Durchfall und Appetitverlust wurden in dieser Population mit „sehr häufig“ angegeben. Darüber hinaus wurde auch Erbrechen mit „häufig“ angegeben.

Sonstige seltene Nebenwirkungen nach der routinemäßigen Anwendung

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen sind in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit einem anderen, Foclivia ähnlichen Impfstoff (Focetria H1N1v) mit dem gleichen Adjuvans aufgetreten. Diese Nebenwirkungen können auch bei Foclivia auftreten.

- Generalisierte Hautreaktionen wie
 - Juckreiz
 - Ausschlag oder Anschwellen der Haut und Schleimhäute
 - Angioödem (abnorme Schwellungen der Haut, meistens um die Augen herum, im Bereich der Lippen, der Zunge, der Hände oder Füße, infolge einer allergischen Reaktion).
- Magen-Darm-Beschwerden, wie
 - Bauchschmerzen
- Schwindel, Benommenheit
- Neurologische Störungen, wie
 - Starke stechende oder klopfende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
 - Kribbeln
 - Krampfanfälle
 - Neuritis (Nervenentzündung)
 - Synkope oder Präsynkope (Ohnmacht oder drohende Ohnmacht)
- Geschwollene Lymphknoten, Herzklopfen (unregelmäßiger oder kräftiger Herzschlag), Tachykardie (unüblich schneller Herzschlag), Schwächegefühl, Schmerzen in den Extremitäten, Husten und Asthenie (ungewöhnliche Kraftlosigkeit)
- Allergische Reaktionen, möglicherweise mit Kurzatmigkeit, keuchender Atmung, Anschwellen des Rachens oder verbunden mit einer gefährlichen Blutdrucksenkung, die unbehandelt zu Schock führen kann. Dies ist Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand.

Außerdem sind die folgenden Nebenwirkungen in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit adjuvantierten und nicht adjuvantierten Impfstoffen aufgetreten, die jedes Jahr routinemäßig zur

Vorbeugung gegen saisonale Grippe verabreicht werden. Diese Nebenwirkungen können möglicherweise in Verbindung mit Foclivia auftreten.

- Niedrige Blutplättchenzahl, was zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann.
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße, die zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenproblemen führen kann)
- Erythema multiforme (eine Art allergische Hautkrankheit, die als Reaktion auf Medikamente, Infektionen oder Krankheit auftreten kann)
- Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung des Zentralnervensystems) und eine Art Lähmung, die als Guillain-Barré-Syndrom bezeichnet wird
- Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle in einem Bereich von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche (Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle)
- Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Foclivia aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Foclivia nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Foclivia enthält

- Der Wirkstoff:

Die arzneilich wirksamen Bestandteile des Impfstoffes sind gereinigte Virusproteine (Hämagglutinin und Neuraminidase genannt). Sie werden aus der Oberfläche von Influenzaviruspartikeln isoliert, die in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen vermehrt und mit Formaldehyd inaktiviert werden. Diese Virusproteine werden aus dem Influenzavirusstamm hergestellt, der den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation und der EU-Entscheidung bei einer offiziell ausgerufenen pandemischen Situation entspricht.

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes enthält mindestens 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin vom folgenden empfohlen Influenzavirusstamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Der Impfstoff enthält ein „Adjuvans“ (eine Substanz, die Squalen enthält), um die Immunantwort zu stimulieren. Das Adjuvans enthält auch Polysorbat 80 und Sorbitantrioleat in Citratpuffer (Natriumcitrat, Citronensäure).

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Foclivia aussieht und Inhalt der Packung

Foclivia ist eine milchigweiße Flüssigkeit.

Es ist erhältlich als gebrauchsfertige Spritze mit einer Einzeldosis (0,5 ml) zur Injektion in einem Umkarton mit 1 oder 10 Stück, mit oder ohne Nadel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Seqirus S.r.l
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italien

Hersteller

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Verabreichung des Impfstoffes:

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär oder intradermal verabreicht werden. Es liegen keine Daten zum subkutanen Verabreichungsweg von Foclivia vor.

Bei Verwendung einer Fertigspritze ohne mitgelieferte Nadel mit Luer-Lock-System entfernen Sie die Schutzkappe, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen. Sobald Sie die Schutzkappe entfernt haben, befestigen Sie eine Nadel an der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie einrastet. Sobald die Nadel eingerastet ist, entfernen Sie den Nadelschutz und verabreichen den Impfstoff.

Gebrauchsfertige Spritze mit einer Einzeldosis von 0,5 ml zur Injektion.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln. Das normale Erscheinungsbild von Foclivia nach dem Schütteln entspricht dem einer milchig-weißen Suspension.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Foclivia Injektionssuspension

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Foclivia und wofür wird es angewendet?

Foclivia ist ein Impfstoff, der zum Schutz vor einer Influenza (Grippe) im Fall einer offiziell ausgerufenen Pandemie verabreicht werden soll.

Eine pandemische Grippe ist eine bestimmte Art der Influenza, die in gewissen Zeitabständen – von weniger als 10 Jahren bis zu vielen Jahrzehnten – auftritt. Die Anzeichen einer pandemischen Grippe ähneln denen einer gewöhnlichen Grippe, können aber schwerwiegender sein.

Er dient zur Verhinderung der durch den H5N1-Virustyp hervorgerufenen Grippe.

Wenn eine Person mit dem Impfstoff geimpft wird, bildet das natürliche körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) seinen eigenen Schutz (Antikörper) gegen die Krankheit. Keiner der Inhaltsstoffe des Impfstoffes kann Grippe verursachen.

Wie für alle Impfstoffe so gilt auch für Foclivia, dass nicht bei allen geimpften Personen ein vollständiger Schutz erreicht werden kann.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Foclivia erhalten?

Foclivia darf nicht angewendet werden,

- wenn bei einer früheren Verabreichung eine schwere (d. h. lebensbedrohliche) allergische Reaktion gegen einen der Bestandteile von Foclivia aufgetreten ist,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Grippeimpfstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Foclivia sind,
- wenn Sie allergisch auf Eier, Hühnereiweiß oder Ovalbumin reagieren,

- wenn Sie allergisch gegen Kanamycinsulfat und Neomycinsulfat (Antibiotika), Hydrocortison, Formaldehyd oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) sind.
- Zu den Anzeichen einer allergischen Reaktion können ein juckender Hautausschlag, Kurzatmigkeit und Schwellung des Gesichts oder der Zunge gehören.
- In einer pandemischen Situation kann Ihnen der Impfstoff möglicherweise dennoch gegeben werden. Dies ist möglich, wenn für den Fall dass Sie eine allergische Reaktion bekommen, sofort eine medizinische Behandlung verfügbar ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

- wenn Sie sich fiebrig fühlen,
- wenn Sie irgendeine Erkrankung oder Infektion haben,
- wenn Sie eine immunsuppressive Behandlung erhalten, z. B. Kortison oder eine Chemotherapie bei Krebs, oder wenn Sie eine Erkrankung haben, aufgrund derer Sie anfälliger für Infektionen sind (Immunschwächeerkrankung).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung haben oder leicht blaue Flecken bekommen.

Ihr Arzt sollte Sie über die Möglichkeit informieren, dass Krampfanfälle auftreten können, insbesondere wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte Epilepsie hatten.

Ohnmacht (bewusstlos werden) kann nach oder sogar vor jeglicher Nadelinjektion auftreten. Informieren Sie daher Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer vorherigen Injektion bewusstlos wurden.

Foclivia schützt möglicherweise nicht alle Geimpften vollständig. Dies gilt insbesondere für ältere Personen und Personen mit einem geschwächten Immunsystem, wie zum Beispiel HIV-Patienten, oder Personen mit seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problemen, wie zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist oder Sie an einem seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problem leiden.

INFORMIEREN SIE in jedem dieser Fälle IHREN ARZT ODER DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL, da eine Impfung gegebenenfalls nicht anzuraten ist oder verschoben werden muss.

Anwendung von FOCLIVIA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie vor kurzem einen anderen Impfstoff erhalten haben. Foclivia kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Grippeimpfstoffen verabreicht werden. Es gibt keine Informationen über die gleichzeitige Verabreichung von Foclivia mit anderen Impfstoffen (keine Grippeimpfstoffe). Wenn die Verabreichung von Foclivia zusammen mit anderen Impfstoffen nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden. In solchen Fällen ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten. Ihr Arzt muss den Nutzen und die möglichen Risiken der Verabreichung des Impfstoffs abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführten Nebenwirkungen können Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeug oder Maschinen beeinträchtigen.

Foclivia enthält Natrium und Kalium

Foclivia enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis. Es ist nahezu natrium- und kaliumfrei.

3. Wie ist Foclivia anzuwenden?

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff unter Berücksichtigung amtlicher Empfehlungen verabreichen.

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes wird je nach Muskelmasse in den Oberarm (Deltamuskel) oder in den Oberschenkel injiziert.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach 3 Wochen verabreicht werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf, wenn folgende Nebenwirkung bei Ihnen auftritt. Sie benötigen unter Umständen dringend ärztliche Hilfe oder eine stationäre Behandlung:

- Atembeschwerden, Schwindel, schwacher und beschleunigter Puls und Hautausschlag; dies sind Symptome einer anaphylaktischen Reaktion (einer sehr schweren allergischen Reaktion)

Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien mit Foclivia aufgetreten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle
- Verhärtungen der Haut an der Injektionsstelle
- Rötungen an der Injektionsstelle
- Schwellungen an der Injektionsstelle
- Bluterguss an der Injektionsstelle
- Schmerzhafte Muskeln
- Kopfschmerzen
- Erschöpfung
- Allgemeines Unwohlsein
- Frösteln
- Schwitzen*
- Übelkeit*
- Veränderung der Essgewohnheiten**
- Durchfall
- Erbrechen
- Schwitzen und ungewöhnliches Schwitzen**
- Schläfrigkeit**
- Reizbarkeit**
- Unübliches Weinen**

- Fieber***

** Bei Erwachsenen und älteren Personen als häufig gemeldet.*

*** Nur bei Kleinkindern und Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten gemeldet.*

**** Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig und bei älteren Personen (über 61 Jahre) als gelegentlich gemeldet.*

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gelenkschmerzen
- Blutung an der Injektionsstelle
- Appetitlosigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Nesselausschlag (Urtikaria)

Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und klingen im Allgemeinen innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab. Sollten sie andauern, SUCHEN SIE IHREN ARZT AUF.

Nebenwirkungen bei Patienten mit seit langer Zeit bestehenden Grunderkrankungen, zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme, und mit geschwächtem Immunsystem (Immunschwäche), zum Beispiel HIV-Patienten

Übelkeit, Gelenkschmerzen, Durchfall und Appetitverlust wurden in dieser Population mit „sehr häufig“ angegeben. Darüber hinaus wurde auch Erbrechen mit „häufig“ angegeben.

Sonstige seltene Nebenwirkungen nach der routinemäßigen Anwendung

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen sind in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit einem anderen, Foclivia ähnlichen Impfstoff (Focetria H1N1v) mit dem gleichen Adjuvans aufgetreten. Diese Nebenwirkungen können auch bei Foclivia auftreten.

- Generalisierte Hautreaktionen wie
 - Juckreiz
 - Ausschlag oder Anschwellen der Haut und Schleimhäute
 - Angioödem (abnorme Schwellungen der Haut, meistens um die Augen herum, im Bereich der Lippen, der Zunge, der Hände oder Füße, infolge einer allergischen Reaktion).
- Magen-Darm-Beschwerden, wie
 - Bauchschmerzen
- Schwindel, Benommenheit
- Neurologische Störungen, wie
 - Starke stechende oder klopfende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
 - Kribbeln
 - Krampfanfälle
 - Neuritis (Nervenentzündung)
 - Synkope oder Präsynkope (Ohnmacht oder drohende Ohnmacht)
- Geschwollene Lymphknoten, Herzklopfen (unregelmäßiger oder kräftiger Herzschlag), Tachykardie (unüblich schneller Herzschlag), Schwächegefühl, Schmerzen in den Extremitäten, Husten und Asthenie (ungewöhnliche Kraftlosigkeit)
- Allergische Reaktionen, möglicherweise mit Kurzatmigkeit, keuchender Atmung, Anschwellen des Rachens oder verbunden mit einer gefährlichen Blutdrucksenkung, die unbehandelt zu Schock führen kann. Dies ist Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand.

Außerdem sind die folgenden Nebenwirkungen in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit adjuvantierten und nicht adjuvantierten Impfstoffen aufgetreten, die jedes Jahr routinemäßig zur Vorbeugung gegen saisonale Grippe verabreicht werden. Diese Nebenwirkungen können möglicherweise in Verbindung mit Foclivia auftreten.

- Niedrige Blutplättchenzahl, was zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann.
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße, die zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenproblemen führen kann)
- Erythema multiforme (eine Art allergische Hautkrankheit, die als Reaktion auf Medikamente, Infektionen oder Krankheit auftreten kann)
- Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung des Zentralnervensystems) und eine Art Lähmung, die als Guillain-Barré-Syndrom bezeichnet wird
- Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle in einem Bereich von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche (Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle)
- Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Foclivia aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Foclivia nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Foclivia enthält

- Der Wirkstoff:

Die arzneilich wirksamen Bestandteile des Impfstoffes sind gereinigte Virusproteine (Hämagglutinin und Neuraminidase genannt). Sie werden aus der Oberfläche von Influenzaviruspartikeln isoliert, die in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen vermehrt und mit Formaldehyd inaktiviert werden. Diese Virusproteine werden aus dem Influenzavirusstamm hergestellt, der den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation und der EU-Entscheidung bei einer offiziell ausgerufenen pandemischen Situation entspricht.

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes enthält mindestens 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin vom folgenden empfohlenen Influenzavirusstamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Der Impfstoff enthält ein „Adjuvans“ (eine Substanz, die Squalen enthält), um die Immunantwort zu stimulieren. Das Adjuvans enthält auch Polysorbat 80 und Sorbitantrioleat in Citratpuffer (Natriumcitrat, Citronensäure).

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Foclivia aussieht und Inhalt der Packung

Foclivia ist eine milchigweiße Flüssigkeit.

Es ist erhältlich als Durchstechflasche mit einer Einzeldosis (0,5 ml) zur Injektion.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien

Hersteller

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Einzeldosis-Durchstechflasche: 1 Durchstechflasche mit einer Einzeldosis (0,5 ml) zur Injektion

Hinweise zur Verabreichung des Impfstoffes:

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär oder intradermal verabreicht werden. Es liegen keine Daten zum subkutanen Verabreichungsweg von Foclivia vor.

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln. Das normale Erscheinungsbild von Foclivia nach dem Schütteln entspricht dem einer milchig-weißen Suspension.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Foclivia Injektionssuspension im Mehrfachdosenbehältnis

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Foclivia und wofür wird es angewendet?

Foclivia ist ein Impfstoff, der zum Schutz vor einer Influenza (Grippe) im Fall einer offiziell ausgerufenen Pandemie verabreicht werden soll.

Eine pandemische Grippe ist eine bestimmte Art der Influenza, die in gewissen Zeitabständen – von weniger als 10 Jahren bis zu vielen Jahrzehnten – auftritt. Die Anzeichen einer pandemischen Grippe ähneln denen einer gewöhnlichen Grippe, können aber schwerwiegender sein.

Er dient zur Verhinderung der durch den H5N1-Virustyp hervorgerufenen Grippe.

Wenn eine Person mit dem Impfstoff geimpft wird, bildet das natürliche körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) seinen eigenen Schutz (Antikörper) gegen die Krankheit. Keiner der Inhaltsstoffe des Impfstoffes kann Grippe verursachen.

Wie für alle Impfstoffe so gilt auch für Foclivia, dass nicht bei allen geimpften Personen ein vollständiger Schutz erreicht werden kann.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Foclivia erhalten?

Foclivia darf nicht angewendet werden,

- wenn bei einer früheren Verabreichung eine schwere (d. h. lebensbedrohliche) allergische Reaktion gegen einen der Bestandteile von Foclivia aufgetreten ist,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Grippeimpfstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Foclivia sind,
- wenn Sie allergisch auf Eier, Hühnereiweiß oder Ovalbumin reagieren,

- wenn Sie allergisch gegen Kanamycinsulfat und Neomycinsulfat (Antibiotika), Hydrocortison, Formaldehyd oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) sind.
 - Zu den Anzeichen einer allergischen Reaktion können ein juckender Hautausschlag, Kurzatmigkeit und Schwellung des Gesichts oder der Zunge gehören.
 - In einer pandemischen Situation kann Ihnen der Impfstoff möglicherweise dennoch gegeben werden. Dies ist möglich, wenn für den Fall dass Sie eine allergische Reaktion bekommen, sofort eine medizinische Behandlung verfügbar ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

- wenn Sie sich fiebrig fühlen,
- wenn Sie irgendeine Erkrankung oder Infektion haben,
- wenn Sie eine immunsuppressive Behandlung erhalten, z. B. Kortison oder eine Chemotherapie bei Krebs, oder wenn Sie eine Erkrankung haben, aufgrund derer Sie anfälliger für Infektionen sind (Immunschwächeerkrankung).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung haben oder leicht blaue Flecken bekommen.

Ihr Arzt sollte Sie über die Möglichkeit informieren, dass Krampfanfälle auftreten können, insbesondere wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte Epilepsie hatten.

Ohnmacht (bewusstlos werden) kann nach oder sogar vor jeglicher Nadelinjektion auftreten. Informieren Sie daher Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer vorherigen Injektion bewusstlos wurden.

Foclivia schützt möglicherweise nicht alle Geimpften vollständig. Dies gilt insbesondere für ältere Personen und Personen mit einem geschwächten Immunsystem, wie zum Beispiel HIV-Patienten, oder Personen mit seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problemen, wie zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist oder Sie an einem seit langer Zeit bestehenden gesundheitlichen Problem leiden.

INFORMIEREN SIE in jedem Fall IHREN ARZT ODER DAS MEDIZINISCHE FACHPERSONAL, da eine Impfung gegebenenfalls nicht anzuraten ist oder verschoben werden muss.

Anwendung von Foclivia zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie vor kurzem einen anderen Impfstoff erhalten haben. Foclivia kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Grippeimpfstoffen verabreicht werden. Es gibt keine Informationen über die gleichzeitige Verabreichung von Foclivia mit anderen Impfstoffen (keine Grippeimpfstoffe). Wenn die Verabreichung von Foclivia zusammen mit anderen Impfstoffen nicht vermieden werden kann, sollten die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden. In solchen Fällen ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten. Ihr Arzt muss den Nutzen und die möglichen Risiken der Verabreichung des Impfstoffs abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgeführten Nebenwirkungen können Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeug oder Maschinen beeinträchtigen.

Foclivia enthält Thiomersal

Foclivia enthält als Konservierungsmittel Thiomersal, und es ist möglich, dass bei Ihnen eine allergische Reaktion auftritt. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie bekannte Allergien jeglicher Art haben.

Foclivia enthält Natrium und Kalium

Foclivia enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis. Es ist nahezu natrium- und kaliumfrei.

3. Wie ist Foclivia anzuwenden?

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff unter Berücksichtigung amtlicher Empfehlungen verabreichen.

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes wird je nach Muskelmasse in den Oberarm (Deltamuskel) oder in den Oberschenkel injiziert.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach 3 Wochen verabreicht werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf, wenn folgende Nebenwirkung bei Ihnen auftritt. Sie benötigen unter Umständen dringend ärztliche Hilfe oder eine stationäre Behandlung:

- Atembeschwerden, Schwindel, schwacher und beschleunigter Puls und Hautausschlag; dies sind Symptome einer anaphylaktischen Reaktion (einer sehr schweren allergischen Reaktion)

Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien mit Foclivia aufgetreten.

Leichte Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle
- Verhärtungen der Haut an der Injektionsstelle
- Rötungen an der Injektionsstelle
- Schwellungen an der Injektionsstelle
- Bluterguss an der Injektionsstelle
- Schmerzend Muskeln
- Kopfschmerzen
- Erschöpfung
- Allgemeines Unwohlsein
- Frösteln
- Schwitzen*
- Übelkeit*
- Veränderung der Essgewohnheiten**

- Durchfall
- Erbrechen
- Schwitzen und ungewöhnliches Schwitzen**
- Schläfrigkeit**
- Reizbarkeit**
- Unübliches Weinen**
- Fieber***

** Bei Erwachsenen und älteren Personen als häufig gemeldet.*

*** Nur bei Kleinkindern und Kinder im Alter von 6 bis 35 Monaten gemeldet .*

**** Nur bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren als sehr häufig gemeldet. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 9 bis 60 Jahren als häufig und bei älteren Personen (über 61 Jahre) als gelegentlich gemeldet.*

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gelenkschmerzen
- Blutung an der Injektionsstelle
- Appetitlosigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Nesselausschlag (Urtikaria)

Diese Nebenwirkungen klingen sind im Allgemeinen leicht und innerhalb von 3 Tagen ohne Behandlung wieder ab. Sollten sie andauern, SUCHEN SIE IHREN ARZT AUF.

Nebenwirkungen bei Patienten mit seit langer Zeit bestehenden Grunderkrankungen, zum Beispiel Diabetes, Lungenerkrankungen oder Herzprobleme, und mit geschwächtem Immunsystem (Immunschwäche), zum Beispiel HIV-Patienten

Übelkeit, Gelenkschmerzen, Durchfall und Appetitverlust wurden in dieser Population mit „sehr häufig“ angegeben. Darüber hinaus wurde auch Erbrechen mit „häufig“ angegeben.

Sonstige seltene Nebenwirkungen nach der routinemäßigen Anwendung

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen sind in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit einem anderen, Foclivia ähnlichen Impfstoff (Focetria H1N1v) mit dem gleichen Adjuvans aufgetreten. Diese Nebenwirkungen können auch bei Foclivia auftreten.

- Generalisierte Hautreaktionen wie
 - Juckreiz
 - Ausschlag oder Anschwellen der Haut und Schleimhäute
 - Angioödem (abnorme Schwellungen der Haut, meistens um die Augen herum, im Bereich der Lippen, der Zunge, der Hände oder Füße, infolge einer allergischen Reaktion).
- Magen-Darm-Beschwerden, wie
 - Bauchschmerzen
- Schwindel, Benommenheit
- Neurologische Störungen, wie
 - Starke stechende oder klopfende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven
 - Kribbeln
 - Krampfanfälle
 - Neuritis (Nervenentzündung)
 - Synkope oder Präsynkope (Ohnmacht oder drohende Ohnmacht)
- Geschwollene Lymphknoten, Herzklopfen (unregelmäßiger oder kräftiger Herzschlag), Tachykardie (unüblich schneller Herzschlag), Schwächegefühl, Schmerzen in den Extremitäten, Husten und Asthenie (ungewöhnliche Kraftlosigkeit)

- Allergische Reaktionen, möglicherweise mit Kurzatmigkeit, keuchender Atmung, Anschwellen des Rachens oder verbunden mit einer gefährlichen Blutdrucksenkung, die unbehandelt zu Schock führen kann. Dies ist Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand.

Außerdem sind die folgenden Nebenwirkungen in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit adjuvantierten und nicht adjuvantierten Impfstoffen aufgetreten, die jedes Jahr routinemäßig zur Vorbeugung gegen saisonale Grippe verabreicht werden. Diese Nebenwirkungen können möglicherweise in Verbindung mit Foclivia auftreten.

- Niedrige Blutplättchenzahl, was zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann.
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße, die zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenproblemen führen kann)
- Erythema multiforme (eine Art allergische Hautkrankheit, die als Reaktion auf Medikamente, Infektionen oder Krankheit auftreten kann)
- Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung des Zentralnervensystems) und eine Art Lähmung, die als Guillain-Barré-Syndrom bezeichnet wird
- Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle in einem Bereich von mehr als 10 cm sowie über eine Dauer von mehr als einer Woche (Cellulite-ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle)
- Großflächiges Anschwellen der injizierten Extremität über eine Dauer von mehr als einer Woche

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Foclivia aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Foclivia nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Foclivia enthält

- Der Wirkstoff:

Die arzneilich wirksamen Bestandteile des Impfstoffes sind gereinigte Virusproteine (Hämagglutinin und Neuraminidase genannt). Sie werden aus der Oberfläche von Influenzaviruspartikeln isoliert, die in befruchteten Hühnereiern aus gesunden Hühnerbeständen vermehrt und mit Formaldehyd

inaktiviert werden. Diese Virusproteine werden aus dem Influenzavirusstamm hergestellt, der den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation und der EU-Entscheidung bei einer offiziell ausgerufenen pandemischen Situation entspricht.

Eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffes enthält mindestens 7,5 Mikrogramm Hämagglutinin vom folgenden empfohlen Influenzavirusstamm:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Der Impfstoff enthält ein „Adjuvans“ (eine Substanz, die Squalen enthält), um die Immunantwort zu stimulieren. Das Adjuvans enthält auch Polysorbat 80 und Sorbitantriöleat in Citratpuffer (Natriumcitrat, Citronensäure).

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Thiomersal, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Foclivia aussieht und Inhalt der Packung

Foclivia ist eine milchigweiße Flüssigkeit.

Es ist erhältlich in 10-Dosen-Durchstechflaschen (0,5 ml/Dosis) zur Injektion.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien

Hersteller

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Mehrfachdosen-Durchstechflasche: Die Durchstechflasche enthält 10 Dosen (jeweils 0,5 ml) zur Injektion.

Hinweise zur Verabreichung des Impfstoffes:

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär oder intradermal verabreicht werden. Es liegen keine Daten zum subkutanen Verabreichungsweg von Foclivia vor.

Schütteln Sie die Mehrfachdosen-Durchstechflasche jedes Mal vorsichtig, bevor Sie eine Dosis (0,5 ml) in eine Spritze aufziehen. Das normale Erscheinungsbild von Foclivia nach dem Schütteln entspricht dem einer milchig-weißen Suspension.

Obwohl Foclivia in Mehrfachdosen-Durchstechflaschen ein Konservierungsmittel zur Hemmung mikrobiellen Wachstums enthält, liegt es in der Verantwortung jedes 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.