

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Focetria Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Influenzapandemie-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

A/Kalifornien/7/2009 X-179A (H1N1)v 7,5 Mikrogramm** pro 0,5-ml-Dosis

* in Eiern gezüchtet

** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

MF59C.1 als Adjuvans, bestehend aus:

Squalen	9,75 Milligramm
Polysorbat 80	1,175 Milligramm
Sorbitan-Trioleat	1,175 Milligramm

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

Die 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 (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).
Der Influenzapandemie-Impfstoff sollte gemäß den amtlichen Richtlinien eingesetzt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieser Influenzapandemie-Impfstoff H1N1 wurde im wesentlichen basierend auf Daten von H5N1-Antigen zugelassen und mit Daten von H1N1-Antigen ergänzt.

Der Abschnitt „Klinische Angaben“ wird gemäß den Entwicklungsfortschritten aktualisiert.

Derzeit liegen keine klinischen Erfahrungen mit Focetria (H1N1) bei Erwachsenen (und älteren Personen), Kindern oder Jugendlichen vor. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Focetria (H1N1) in den unten festgelegten Altersgruppen sollten jeweils der Umfang der verfügbaren klinischen Daten zu dem H5N1-Impfstoff und dem Krankheitsverlauf der aktuellen Influenzapandemie berücksichtigt werden.

Den Dosierungsempfehlungen liegen zugrunde:

- Sicherheits- und Immunogenitätsdaten des mit MF59C1 adjuvantierten Impfstoffs mit 7,5 µg HA vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) verabreicht an den Tagen 0 und 21 bei Erwachsenen (und älteren Personen) sowie bei Kindern zwischen 6 Monaten und 17 Jahren.

Siehe Abschnitt 4.8 und 5.1.

Dosierung:

Erwachsene und ältere Personen

Eine Dosis von 0,5 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.
Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und 17 Jahren
Eine Dosis von 0,5 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.
Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Kinder unter 6 Monaten

Die Impfung wird für diese Altersgruppe derzeit nicht empfohlen.

Personen, die eine erste Dosis Focetria erhalten, sollten die Immunisierung mit Focetria vollständig abschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.8 und 5.1.

Hinweise zur Anwendung

Der Impfstoff sollte durch intramuskuläre Injektion vorzugsweise in den Deltamuskel oder (je nach Muskelmasse) in den anterolateralen Oberschenkelbereich verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese mit anaphylaktischen (d. h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteil (Ei- und Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin und Neomycinsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)) in diesem Impfstoff. Wenn eine Impfung als notwendig erachtet wird, sollten Einrichtungen zur Wiederbelebung im Bedarfsfall sofort verfügbar sein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verabreichung dieses Impfstoffes an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit (im Unterschied zu anaphylaktischen Reaktionen) gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder einen Restbestandteil (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin und Neomycinsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)) ist besondere Vorsicht geboten.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss dafür gesorgt sein, dass für den Fall seltener anaphylaktischer Nebenwirkungen nach Verabreichung des Impfstoffes eine entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung sofort verfügbar ist

Falls die pandemische Situation dies zulässt, ist die Immunisierung bei Patienten mit schweren fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen zu verschieben.

Focetria darf unter keinen Umständen intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

Die Antikörperbildung kann bei Patienten mit endogener oder iatrogener Immunsuppression unzureichend sein.

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

Es liegen keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vor, die die Austauschbarkeit von Focetria mit anderen H1N1-Pandemie-Impfstoffen unterstützen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorliegenden Daten zur gleichzeitigen Verabreichung nicht adjuvantierter saisonaler Untereinheiten- und H5N1-Influenzaimpfstoffe an Erwachsene geben keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Immunantwort auf saisonale oder H5N1-Antigene. Es waren keine Unterschiede hinsichtlich schwer wiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) zwischen den Gruppen zu verzeichnen, und keine der SUEs stand mit der Behandlung in Zusammenhang. Diese Daten lassen darauf schließen, dass Focetria gleichzeitig mit nicht adjuvantierten saisonalen Untereinheiten-Influenzaimpfstoffen verabreicht werden kann.

Zur gleichzeitigen Verabreichung von Focetria mit anderen Impfstoffen liegen keine Daten vor.

Falls die gleichzeitige Verabreichung mit einem anderen Impfstoff in Erwägung gezogen wird, sollten die Impfungen jedoch an verschiedenen Gliedern durchgeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Die Immunantwort kann bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung vermindert sein.

Nach der Influenzaimpfung können bei serologischen Tests auf Basis der ELISA-Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1, Hepatitis C und vor allem HTLV-1 falsch positive Ergebnisse auftreten. In solchen Fällen fällt ein Test nach der Western-Blot-Methode negativ aus. Diese vorübergehend falsch positiven Ergebnisse können auf eine IgM-Produktion als Reaktion auf die Impfung bedingt sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Derzeit sind keine Daten zur Anwendung von Focetria während der Schwangerschaft verfügbar. Daten von schwangeren Frauen, die mit anderen inaktivierten und nicht adjuvantierten saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, geben keine Hinweise auf Fehlbildungen oder toxische Auswirkungen auf Föten oder Neugeborene.

Tierexperimentelle Studien mit Focetria lassen nicht auf toxische Auswirkungen auf die Fortpflanzung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Focetria kann, falls notwendig und unter Beachtung der amtlichen Empfehlungen während der Schwangerschaft angewendet werden.

Focetria kann bei Frauen während der Stillzeit angewendet werden.

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

Einige der in Abschnitt 4.8. genannten Nebenwirkungen können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

- Klinische Studien

Erwachsene und ältere Personen

In klinischen Studien mit verschiedenen Formulierungen (H5N3, H9N2 and H5N1) wurden 542 Probanden mit dem Prototyp-Impfstoff geimpft. 464 Probanden in dieser Population erhielten den Prototyp-Impfstoff (A/H5N1).

In klinischen Studien mit dem pandemischen Impfstoff waren die meisten Reaktionen von leichter Natur, kurzer Dauer und qualitativ ähnlich den durch herkömmliche, saisonale Influenzaimpfstoffe hervorgerufenen Reaktionen. Es ist weithin akzeptiert, dass es aufgrund des Adjuvans, das zur Steigerung der Immunogenität dient, etwas häufiger zu Lokalreaktionen (meist leichten Schmerzen) kommt als bei herkömmlichen Influenzaimpfstoffen ohne Adjuvans. Nach der zweiten Impfung traten im Vergleich zur ersten Applikation weniger Reaktionen auf.

Die in klinischen Studien mit dem Prototyp-Impfstoff aufgetretenen Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt (weitere Informationen zu Prototyp-Impfstoffen siehe Abschnitt 5.1).

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

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
 Sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie und Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Rötungen, Schwellungen, Verhärtungen, Ekchymose und Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Erschöpfung und Frösteln

Diese Reaktionen klingen im Allgemeinen innerhalb von 1–2 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

Bei 471 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren wurde eine Studie mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff durchgeführt. Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) in der Dosierung 7,5 µg Hämagglutinin [HA]/Dosis mit MF59C.1-Adjuvans verabreicht. Auch die Auswirkungen einer Auffrischungsdosis 12 Monate nach der zweiten Dosis wurden untersucht.

Während der Woche nach Verabreichung des Impfstoffs wurden die lokale und systemische Reaktogenität überwacht. Lokale Reaktionen traten in allen Altersgruppen nach der zweiten oder dritten Verabreichungen häufiger auf als nach der ersten Impfung.

Die meisten systemischen Reaktionen wurden innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung festgestellt, waren vorübergehend und leichter bis mittelschwerer Natur.

In diesen Altersgruppen war die Häufigkeit von Nebenwirkungen je Dosis höher als bei den Erwachsenen oder älteren Personen. Außerdem wurde hier eine höhere Frequenz von Fieber $>39,0^\circ\text{C}$ beobachtet.

Sehr häufige systemische Nebenwirkungen nach der Impfung waren in der Altersgruppe von 6–35 Monaten Erregbarkeit, ungewöhnliches Schreien, Schläfrigkeit, Durchfall und veränderte Essgewohnheiten. Bei Kindern traten als systemische Erscheinungen sehr häufig Kopfschmerzen und Müdigkeit auf. Bei den Jugendlichen beobachtete man sehr häufig: Unwohlsein, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwitzen, Übelkeit, Schüttelfrost.

Prozentanteile der Probanden mit erwünschten und unerwünschten Reaktionen:

	Injektion 1	Injektion 2
Kleinkinder (6 bis 35 Monate)	N=145	N=138
Lokal	47 %	46 %
Systemisch	59 %	51 %
Fieber $\geq 38^\circ\text{C}/\geq 39^\circ\text{C}/\geq 40^\circ\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Sonstige Nebenwirkungen	54 %	49 %
Kinder (3 bis 9 Jahre)	N=96	N=93
Lokal	66 %	58 %
Systemisch	32 %	33 %
Fieber $\geq 38^\circ\text{C}/\geq 39^\circ\text{C}/\geq 40^\circ\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %

Sonstige Nebenwirkungen	36 %	31 %
Jugendliche (10 bis 17 Jahre)	N=93	N=91
Lokal	81 %	70 %
Systemisch	69 %	52 %
Fieber $\geq 38^\circ\text{C}/\geq 39^\circ\text{C}/\geq 40^\circ\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Sonstige Nebenwirkungen	30 %	27 %

- Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Nach der Markteinführung von inter pandemischen trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und von adjuvantierten saisonalen inter pandemischen trivalenten Impfstoffen mit ähnlicher Zusammensetzung wie Focetria (Oberflächenantigen, inaktiviert, mit MF59C.1-Adjuvans), zugelassen für Personen ab 65 Jahre, wurde in Anwendungsbeobachtungen über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentlich:

Generalisierte Hautausschläge mit Juckreiz, Urtikaria oder unspezifische Ausschläge.

Selten:

Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und vorübergehende Thrombozytopenie.

Über allergische Reaktionen, die in seltenen Fällen zu Schock führten, wurde berichtet.

Sehr selten:

Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung und exsudatives Erythema multiforme.

Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle von Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die möglicherweise verfügbar werden, regelmäßig bewerten, und falls erforderlich, wird diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit den Prototyp-Impfstoffen, den so genannten Mock-up-Vakzinen, nach Applikation von zwei Dosen. Nach der zweiten Dosis wird im Allgemeinen innerhalb von 3 Wochen eine SRH-Antikörper-Fläche von mindestens 25 mm² erreicht.

Prototyp-Impfstoffe enthalten Influenza-Antigene, die sich von jenen in den derzeit zirkulierenden Influenzaviren unterscheiden. Diese Antigene können als „neue“ Antigene angesehen werden und simulieren eine Situation, in der die Zielpopulation für die Impfung immunologisch naiv ist. Die mit einem Prototyp-Impfstoff erhaltenen Daten dienen zur Entwicklung einer Impfstrategie, die wahrscheinlich für den pandemischen Impfstoff verwendet wird: mit Prototyp-Impfstoffen gewonnene klinische Immunogenitäts-, Sicherheits- und Reaktogenitätsdaten sind relevant für die pandemischen Impfstoffe.

Mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff wurde eine Studie bei 486 gesunden, erwachsenen Probanden durchgeführt. Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg Hämagglutinin [HA]/Dosis) mit MF59C.1-Adjuvans verabreicht.

Bei Erwachsenen wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	41 % (95 %-KI: 33–49)	86 % (95 %-KI: 79–91)
Serokonversionsrate	39 % (95 %-KI: 31–47)	85 % (95 %-KI: 79–91)
Serokonversionsfaktor	2,42 (2,02–2,89)	7,85 (6,7–9,2)

* gemessen mit SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrische Mittelwerte des SRH

Bei Probanden über 60 Jahre wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	53 % (95 %-KI: 42–64)	81 % (95 %-KI: 71–89)
Serokonversionsrate	45 % (95 %-KI: 34–56)	71 % (95 %-KI: 60–81)
Serokonversionsfaktor	2,85 (2,22–3,66)	5,02 (3,91–6,45)

* gemessen mit SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrische Mittelwerte des SRH

Zur Persistenz von Antikörpern nach Verabreichung der Prototyp-Impfstoffe stehen in begrenztem Umfang Daten zur Verfügung.

Kreuzreaktivität hochpathogener Varianten von A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bei Probanden ab 18 Jahren. Immunogenitätsanalysen wurden für Influenza A/H5N1/Truthahn/Türkei/05 (NIBRG23; Stamm 2.2) mit HI, SRH und MN sowie für Influenza A/H5N1/Indonesien (Stamm 2.1) mit HI und MN an 3 Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) und an 3 Wochen nach der Auffrischungsimpfung (Tag 223) entnommenem Serum durchgeführt.

In beiden Altersgruppen stiegen die Immunantworten auf die heterologen Stämme nach der Auffrischungsimpfung mit dem Prototyp-Impfstoff in allen verwendeten Assays stark an..

- Studien bei Kindern

Bei 471 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren wurde eine Studie mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff durchgeführt. Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) in der Dosierung 7,5 µg Hämagglutinin [HA]/Dosis mit MF59C.1-Adjuvans verabreicht.

Bei Kleinkindern im Alter von 6 bis 35 Monaten wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	47 % (KI: 38-55)	100 % (KI: 97-100)
Serokonversionsrate	44 % (KI: 36-53)	98 % (KI: 95-100)
Serokonversionsfaktor	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* gemessen mit SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrische Mittelwerte des SRH

Bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	54 % (KI: 44-65)	100 % (KI: 96-100)
Serokonversionsrate	56 % (KI: 45-66)	100 % (KI: 96-100)
Serokonversionsfaktor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* gemessen mit SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrische Mittelwerte des SRH

Bei Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	59 % (KI: 48-69)	100 % (KI: 96-100)
Serokonversionsrate	57 % (KI: 46-67)	99 % (KI: 94-100)
Serokonversionsfaktor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* gemessen mit SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrische Mittelwerte des SRH

- Unterstützende Studien

In zwei Dosisfindungsstudien erhielten 78 Erwachsene einen adjuvantierten Prototyp-Impfstoff (H5N3 oder H9N2).

Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N3 (A/Ente/Singapur/97) in 3 verschiedenen Dosierungen (7,5, 15 und 30 μg HA/Dosis) verabreicht. Serumproben wurden auf ihre Immunogenität gegen das ursprüngliche H5N3 und eine Reihe von H5N1-Isolaten untersucht.

Die im SRH-Test gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von 7,5 μg 100 % der Probanden eine Seroprotektion und 100 % eine Serokonversion erreichten. Der adjuvantierte Impfstoff vermittelte darüber hinaus aufgrund einer entsprechenden Antikörperbildung eine Kreuzprotektion gegen 2003 und 2004 isolierte H5N1-Stämme, die im Vergleich zu den ursprünglichen Stämmen eine gewisse Antigenverschiebung aufweisen.

Im Abstand von vier Wochen wurden zwei Dosen eines Impfstoffes mit dem Stamm H9N2 (A/Huhn/Hongkong/G9/97) in 4 verschiedenen Dosierungen (3,75, 7,5, 15 und 30 μg HA/Dosis) verabreicht. Die mittels Hämagglutinationshemmtest (HAH) gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von $\mu\text{7,5 g}$ 92 % der Probanden eine Seroprotektion und 75 % eine Serokonversion erreichten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten aus konventionellen Untersuchungen zur Wirksamkeit und Toxizität bei wiederholter Anwendung des Prototyp-Impfstoffs mit einem H5N1-Impfstoffstamm und mit MF59C.1-adjuvantierten Impfstoff sowie zur toxischen Auswirkung auf Fortpflanzung und Entwicklung lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Kaliumchlorid,
Kaliumdihydrogenphosphat,
Dinatriumphosphatdihydrat,
Magnesiumchloridhexahydrat,
Calciumchloriddihydrat,
Natriumcitrat,
Citronensäure,
Wasser für Injektionszwecke.

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbenstopfen (Bromobutylkautschuk). In Packungen von 1 und 10 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden. Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italien.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02. Mai 2007

10. STAND DER INFORMATION

09/2009

Ausführliche Informationen zu diesem Produkt sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verfügbar: <http://www.emea.europa.eu/>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Focetria Injektionssuspension im Mehrfachdosenbehältnis
Influenzapandemie-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

A/Kalifornien/7/2009 X-179A (H1N1)v 7,5 Mikrogramm** pro 0,5-ml-Dosis

* in Eiern gezüchtet

** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

MF59C.1 als Adjuvans, bestehend aus:

Squalen	9,75 Milligramm
Polysorbat 80	1,175 Milligramm
Sorbitan-Trioleat	1,175 Milligramm

Sonstige Bestandteile:

Thiomersal	0,05 Milligramm
------------	-----------------

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

Dies ist ein Mehrfachdosenbehältnis.

Die Anzahl der Dosen pro Durchstechflasche ist in Abschnitt 6.5 angegeben.

Die 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 (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Der Influenzapandemie-Impfstoff sollte gemäß den amtlichen Richtlinien eingesetzt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieser Influenzapandemie-Impfstoff H1N1 wurde im wesentlichen basierend auf Daten von H5N1-Antigen zugelassen und mit Daten von H1N1-Antigen ergänzt.

Der Abschnitt „Klinische Angaben“ wird gemäß den Entwicklungsfortschritten aktualisiert,

Derzeit liegen keine klinischen Erfahrungen mit Focetria (H1N1) bei Erwachsenen (und älteren Personen), Kindern oder Jugendlichen vor.

Bei der Entscheidung über die Anwendung von Focetria (H1N1) in den unten festgelegten Altersgruppen sollten jeweils der Umfang der verfügbaren klinischen Daten zu dem H5N1-Impfstoff und dem Krankheitsverlauf der aktuellen Influenzapandemie berücksichtigt werden.

Den Dosierungsempfehlungen liegen zugrunde:

- Sicherheits- und Immunogenitätsdaten des mit MF59C.1 adjuvantierten Impfstoffs mit 7,5 ug HA vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) verabreicht an den Tagen 0 und 21 bei Erwachsenen (und älteren Personen) sowie bei Kindern zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

Siehe Abschnitt 4.8 und 5.1.

Dosierung:

Erwachsene und ältere Personen

Eine Dosis von 0,5 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

Eine Dosis von 0,5 ml zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Kinder unter 6 Monaten

Die Impfung wird für diese Altersgruppe derzeit nicht empfohlen.

Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.8 und 5.1.

Hinweise zur Anwendung

Der Impfstoff sollte durch intramuskuläre Injektion vorzugsweise in den Deltamuskel oder (je nach Muskelmasse) in den anterolateralen Oberschenkelbereich verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese mit anaphylaktischen (d. h. lebensbedrohlichen) Reaktionen gegen irgendeinen Bestandteil oder Restbestandteil (Ei- und Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin und Neomycinsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)) in diesem Impfstoff. Wenn eine Impfung als notwendig erachtet wird, sollten Einrichtungen zur Wiederbelebung im Bedarfsfall sofort verfügbar sein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verabreichung dieses Impfstoffes an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit (im Unterschied zu anaphylaktischen Reaktionen) gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile, Thiomersal oder einen Restbestandteil (Eier, Hühnerproteine, Ovalbumin, Kanamycin und Neomycinsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)) ist besondere Vorsicht geboten.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss dafür gesorgt sein, dass für den Fall seltener anaphylaktischer Nebenwirkungen nach Verabreichung des Impfstoffes eine entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung sofort verfügbar ist.

Falls die pandemische Situation dies zulässt, ist die Immunisierung bei Patienten mit schweren fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen zu verschieben.

Focetria darf unter keinen Umständen intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

Die Antikörperbildung kann bei Patienten mit endogener oder iatrogenen Immunsuppression unzureichend sein.

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

Es liegen keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vor, die die Austauschbarkeit von Focetria mit anderen H1N1-Pandemie-Impfstoffen unterstützen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorliegenden Daten zur gleichzeitigen Verabreichung nicht adjuvantierter saisonaler Untereinheiten- und H5N1-Influenzaimpfstoffe an Erwachsene geben keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Immunantwort auf saisonale oder H5N1-Antigene. Es waren keine Unterschiede hinsichtlich schwer wiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) zwischen den Gruppen zu verzeichnen, und keine der SUEs stand mit der Behandlung in Zusammenhang. Diese Daten lassen darauf schließen, dass Focetria gleichzeitig mit nicht adjuvantierten saisonalen Untereinheiten-Influenzaimpfstoffen verabreicht werden kann. Zur gleichzeitigen Verabreichung von Focetria mit anderen Impfstoffen liegen keine Daten vor.

Falls die gleichzeitige Verabreichung mit einem anderen Impfstoff angezeigt ist, sollten die Impfungen jedoch an verschiedenen Gliedern durchgeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Die Immunantwort kann bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung vermindert sein.

Nach der Influenzaimpfung können bei serologischen Tests auf Basis der ELISA-Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1, Hepatitis C und vor allem HTLV-1 falsch positive Ergebnisse auftreten. In solchen Fällen fällt ein Test nach der Western-Blot-Methode negativ aus. Diese vorübergehend falsch positiven Ergebnisse können auf eine IgM-Produktion als Reaktion auf die Impfung bedingt sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Derzeit sind keine Daten zur Anwendung von Focetria während der Schwangerschaft verfügbar. Daten von schwangeren Frauen, die mit anderen inaktivierten und nicht adjuvantierten saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, geben keine Hinweise auf Fehlbildungen oder toxische Auswirkungen auf Föten oder Neugeborene.

Tierexperimentelle Studien mit Focetria lassen nicht auf toxische Auswirkungen auf die Fortpflanzung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Focetria kann, falls notwendig und unter Beachtung der amtlichen Empfehlungen, während der Schwangerschaft angewendet werden.

Focetria kann bei Frauen während der Stillzeit angewendet werden.

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

Einige der in Abschnitt 4.8. genannten Nebenwirkungen können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

- Klinische Studien

Erwachsene und ältere Personen

In klinischen Studien mit verschiedenen Formulierungen (H5N3, H9N2 and H5N1) wurden 542 Probanden mit dem Kandidatimpfstoff geimpft. 464 Probanden in dieser Population erhielten den Prototyp-Impfstoff (A/H5N1).

In klinischen Studien mit dem pandemischen Impfstoff waren die meisten Reaktionen von leichter Natur, kurzer Dauer und qualitativ ähnlich den durch herkömmliche, saisonale Influenzaimpfstoffe hervorgerufenen Reaktionen. Es ist weithin akzeptiert, dass es aufgrund des Adjuvans, das zur Steigerung der Immunogenität dient, etwas häufiger zu Lokalreaktionen (meist leichten Schmerzen) kommt als bei herkömmlichen

Influenzaimpfstoffen ohne Adjuvans. Nach der zweiten Impfung traten im Vergleich zur ersten Applikation weniger Reaktionen auf.

Die in klinischen Studien mit dem Prototyp-Impfstoff aufgetretenen Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt (weitere Informationen zu Prototyp-Impfstoffen siehe Abschnitt 5.1).

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

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie und Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Rötungen, Schwellungen, Verhärtungen, Ekchymose und Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Erschöpfung und Frösteln

Diese Reaktionen klingen im Allgemeinen innerhalb von 1–2 Tagen ohne Behandlung wieder ab.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

Bei 471 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren wurde eine Studie mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff durchgeführt. Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) in der Dosierung 7,5 µg Hämagglutinin [HA]/Dosis mit MF59C.1-Adjuvans verabreicht. Auch die Auswirkungen einer Auffrischungsdosis 12 Monate nach der zweiten Dosis wurden untersucht.

Während der Woche nach Verabreichung des Impfstoffs wurden die lokale und systemische Reaktogenität überwacht. Lokale Reaktionen traten in allen Altersgruppen nach der zweiten oder dritten Verabreichungen häufiger auf als nach der ersten Impfung.

Die meisten systemischen Reaktionen wurden innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung festgestellt, waren vorübergehend und leichter bis mittelschwerer Natur.

In diesen Altersgruppen war die Häufigkeit von Nebenwirkungen je Dosis höher als bei den Erwachsenen oder älteren Personen. Außerdem wurde eine höhere Frequenz von Fieber $> 39,0^\circ\text{C}$ beobachtet.

Sehr häufige systemischen Nebenwirkungen nach der Impfung waren in der Altersgruppe von 6–35 Monaten Erregbarkeit, ungewöhnliches Schreien, Schläfrigkeit, Durchfall und veränderten Essgewohnheiten. Bei Kindern traten als systemische Erscheinungen sehr häufig Kopfschmerzen und Müdigkeit auf. Bei den Jugendlichen beobachtete man sehr häufig: Unwohlsein, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwitzen, Übelkeit, Schüttelfrost.

Prozentanteile der Probanden mit erwünschten und unerwünschten Reaktionen:

	Injektion 1	Injektion 2
Kleinkinder (6-35 Monate)	N=145	N=138
Lokal	47 %	46 %
Systemisch	59 %	51 %
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Sonstige Nebenwirkungen	54 %	49 %
Kinder (3 – 9 Jahre)	N=96	N=93
Lokal	66 %	58 %
Systemisch	32 %	33 %
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Sonstige Nebenwirkungen	36 %	31 %
Jugendliche (10 – 17 Jahre)	N=93	N=91
Lokal	81 %	70 %
Systemisch	69 %	52 %
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Sonstige Nebenwirkungen	30 %	27 %

- Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung

Nach der Markteinführung von inter pandemischen trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und von adjuvantierten saisonalen inter pandemischen trivalenten Impfstoffen mit ähnlicher Zusammensetzung wie Focetria (Oberflächenantigen, inaktiviert, mit MF59C.1-Adjuvans), zugelassen für Personen ab 65 Jahre, wurde in Anwendungsbeobachtungen über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentlich:

Generalisierte Hautausschläge mit Juckreiz, Urtikaria oder unspezifische Ausschläge.

Selten:

Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und vorübergehende Thrombozytopenie.

Über allergische Reaktionen, die in seltenen Fällen zu Schock führten, wurde berichtet.

Sehr selten:

Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung und exsudatives Erythema multiforme.

Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis, Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom.

Thiomersal:

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel und könnte dadurch Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle von Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Influenzaimpfstoff, ATC-Code: J07BB02

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die möglicherweise verfügbar werden, regelmäßig bewerten, und falls erforderlich, wird diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Dieser Abschnitt beschreibt die klinischen Erfahrungen mit den Prototyp-Impfstoffen, den so genannten Mock-up-Vakzinen, nach Applikation von zwei Dosen. Nach der zweiten Dosis wird im Allgemeinen innerhalb von 3 Wochen eine SRH-Antikörper-Fläche von mindestens 25 mm² erreicht.

Prototyp-Impfstoffe enthalten Influenza-Antigene, die sich von jenen in den derzeit zirkulierenden Influenzaviren unterscheiden. Diese Antigene können als „neue“ Antigene angesehen werden und simulieren eine Situation, in der die Zielpopulation für die Impfung immunologisch naiv ist. Die mit einem Prototyp-Impfstoff erhaltenen Daten dienen zur Entwicklung einer Impfstrategie, die wahrscheinlich für den pandemischen Impfstoff verwendet wird: mit Prototyp-Impfstoffen gewonnene klinische Immunogenitäts-, Sicherheits- und Reaktogenitätsdaten sind relevant für die pandemischen Impfstoffe.

Mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff wurde eine Studie bei 486 gesunden, erwachsenen Probanden durchgeführt. Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg Hämagglutinin [HA]/Dosis) mit MF59C.1-Adjuvans verabreicht.

Bei Erwachsenen wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	41 % (95 %-KI: 33–49)	86 % (95 %-KI: 79–91)
Serokonversionsrate	39 % (95 %-KI: 31–47)	85 % (95 %-KI: 79–91)
Serokonversionsfaktor	2,42 (2,02–2,89)	7,85 (6,7–9,2)

* gemessen mit SRH ≥ 25 mm²

** geometrische Mittelwerte des SRH

Bei Probanden über 60 Jahre wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	53 % (95 %-KI: 42–64)	81 % (95 %-KI: 71–89)
Serokonversionsrate	45 % (95 %-KI: 34–56)	71 % (95 %-KI: 60–81)
Serokonversionsfaktor	2,85 (2,22–3,66)	5,02 (3,91–6,45)

* gemessen mit SRH ≥ 25 mm²

** geometrische Mittelwerte des SRH

Zur Persistenz von Antikörpern nach Verabreichung der Prototyp-Impfstoffe stehen in begrenztem Umfang Daten zur Verfügung.

Kreuzreaktivität hochpathogener Varianten von A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bei Probanden ab 18 Jahren. Immunogenitätsanalysen wurden für Influenza A/H5N1/Truthahn/Türkei/05 (NIBRG23; Stamm 2.2) mit HI, SRH und MN sowie für Influenza A/H5N1/Indonesien (Stamm 2.1) mit HI und MN an 3 Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) und an 3 Wochen nach der Auffrischungsimpfung (Tag 223) entnommenem Serum durchgeführt.

In beiden Altersgruppen stiegen die Immunantworten auf die heterologen Stämme nach der Auffrischungsimpfung mit dem Prototyp-Impfstoff in allen verwendeten Assays stark an..

- Studien bei Kindern

Bei 471 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren wurde eine Studie mit einem MF59C.1-adjuvantierten H5N1-Impfstoff durchgeführt. Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) in der Dosierung 7,5 µg Hämagglutinin [HA]/Dosis mit MF59C.1-Adjuvans verabreicht.

Bei Kleinkindern im Alter von 6 bis 35 Monaten wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	47 % (KI: 38-55)	100 % (KI: 97-100)
Serokonversionsrate	44 % (KI: 36-53)	98 % (KI: 95-100)
Serokonversionsfaktor	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* gemessen mit SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrische Mittelwerte des SRH

Bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	54 % (KI: 44-65)	100 % (KI: 96-100)
Serokonversionsrate	56 % (KI: 45-66)	100 % (KI: 96-100)
Serokonversionsfaktor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* gemessen mit SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrische Mittelwerte des SRH

Bei Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren wurden die Seroprotektionsrate*, die Serokonversionsrate* und der Serokonversionsfaktor** in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mittels SRH (single radial hemolysis) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Dosis	21 Tage nach der 2. Dosis
Seroprotektionsrate	59 % (KI: 48-69)	100 % (KI: 96-100)
Serokonversionsrate	57 % (KI: 46-67)	99 % (KI: 94-100)
Serokonversionsfaktor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* gemessen mit SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometrische Mittelwerte des SRH

- Unterstützende Studien

In zwei Dosisfindungsstudien erhielten 78 Erwachsene einen adjuvantierten Prototyp-Impfstoff (H5N3 oder H9N2).

Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N3 (A/Ente/Singapur/97) in 3 verschiedenen Dosierungen (7,5, 15 und 30 µg HA/Dosis) verabreicht. Serumproben wurden auf ihre Immunogenität gegen das ursprüngliche H5N3 und eine Reihe von H5N1-Isolaten untersucht.

Die im SRH-Test gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von 7,5 µg 100 % der Probanden eine Seroprotektion und 100 % eine Serokonversion erreichten. Der adjuvantierte Impfstoff vermittelte darüber hinaus aufgrund einer entsprechenden Antikörperbildung eine Kreuzprotektion

gegen 2003 und 2004 isolierte H5N1-Stämme, die im Vergleich zu den ursprünglichen Stämmen eine gewisse Antigenverschiebung aufweisen.

Im Abstand von vier Wochen wurden zwei Dosen eines Impfstoffes mit dem Stamm H9N2 (A/Huhn/Hongkong/G9/97) in 4 verschiedenen Dosierungen (3,75, 7,5, 15 und 30 µg HA/Dosis) verabreicht. Die mittels Hämagglutinationshemmtest (HAH) gemessene serologische Immunantwort belegte, dass nach zwei Injektionen von µ7,5 g 92 % der Probanden eine Seroprotektion und 75 % eine Serokonversion erreichten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten aus konventionellen Untersuchungen zur Wirksamkeit und Toxizität bei wiederholter Anwendung des Prototyp-Impfstoffs mit einem H5N1-Impfstoffstamm und des MF59C.1-adjuvantierten Impfstoffs sowie zur toxischen Auswirkung auf Fortpflanzung und Entwicklung lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Kaliumchlorid,
Kaliumdihydrogenphosphat,
Dinatriumphosphatdihydrat,
Magnesiumchloridhexahydrat,
Calciumchloriddihydrat,
Natriumcitrat,
Citronensäure,
Thiomersal,
Wasser für Injektionszwecke.

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5,0 ml in einer 10-Dosen-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Halobutylkautschuk). Packungen zu 10 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor jedem Aufziehen einer Dosis (0,5 ml) des Impfstoffs in eine Spritze die Mehrfachdosen-Durchstechflasche vorsichtig schütteln. Vor der Anwendung sollte der aufgezogene Impfstoff auf Raumtemperatur erwärmt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italien.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/385/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02. Mai 2007

10. STAND DER INFORMATION

09/2009

Ausführliche Informationen zu diesem Produkt sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verfügbar: <http://www.emea.europa.eu/>.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

(Hersteller, der für die monovalenten gepoolten Ernten vor der Endfiltration verantwortlich ist):

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena

Italien

(Hersteller, der für die Endfiltration der monovalenten gepoolten Ernte verantwortlich ist):

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sociville (SI)

Italien

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sociville (SI)

Italien

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.

Focetria 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 Focetria den amtlich deklarierten pandemischen Stamm gebührend berücksichtigt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
-

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einigt sich mit den Mitgliedsstaaten auf Maßnahmen zur Vereinfachung der Identifikation und Rückverfolgbarkeit des den einzelnen Patienten verabreichten pandemischen A/H1N1-Impfstoffs, um Medikationsfehler zu minimieren sowie den Patienten und dem Arzt/medizinischen Fachpersonal die Meldung von Nebenwirkungen zu erleichtern. Dies kann die Bereitstellung von Etiketten mit dem Markennamen und der Chargenbezeichnung zu jeder Impfstoffpackung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beinhalten.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einigt sich mit den Mitgliedsstaaten auf Verfahren, die den Patienten und dem Arzt/medizinischen Fachpersonal den jederzeitigen Zugriff auf aktualisierte Informationen zu Focetria ermöglichen.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einigt sich mit den Mitgliedsstaaten auf ein Anschreiben an Ärzte/medizinisches Fachpersonal, in dem auf folgende Punkte hingewiesen wird:
 - Die korrekte Vorbereitung des Impfstoffs vor der Anwendung.

- Vorrangig zu meldende Zwischenfälle, d. h. tödliche und lebensbedrohliche Nebenwirkungen, schwere unerwartete Nebenwirkungen, Nebenwirkungen von besonderem Interesse.
 - Die in den einzelnen Sicherheitsberichten mindestens enthaltenen Datenelemente zur Vereinfachung der Beurteilung und zur Identifikation des jeweils verabreichten Impfstoffs, darunter der Markenname die Phantasiebezeichnung sowie der Hersteller und die Chargenbezeichnung des Impfstoffs.
 - Das Verfahren zur Meldung von Nebenwirkungen, sofern ein spezielles Meldesystem eingerichtet wurde.
- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

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

Pharmakovigilanzsystem

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss gewährleisten, dass das in Version 1.3 (vom 18. September 2009) in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags beschriebene Pharmakovigilanzsystem etabliert und funktionsfähig ist bevor das Produkt in Verkehr gebracht wird und so lange wie das im Verkehr befindliche Produkt verwendet wird.

PSUR-Einreichung während der Influenza-Pandemie:

Während einer pandemischen Situation ist die Häufigkeit der Vorlage von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Reports, PSURs), wie in Artikel 24 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 spezifiziert, nicht ausreichend für die Überwachung der Unbedenklichkeit eines pandemischen Impfstoffes, bei dem hohe Expositionszahlen innerhalb einer kurzen Zeitspanne zu erwarten sind. Eine derartige Situation erfordert die rasche Anzeige von Informationen zur Arzneimittelsicherheit, die bei einer Pandemie von größter Bedeutung für das Nutzen-Risiko-Verhältnis sind. Die unverzügliche Bewertung der kumulativen Sicherheitsinformation unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Exposition wird ausschlaggebend sein für behördliche Entscheidungen und für den Schutz der zu impfenden Bevölkerung. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt einmal monatlich einen vereinfachten PSUR mit Fristen, Format und Inhalt gemäß dem Meldebogen CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMA/359381/2009) und allen diesbezüglichen Aktualisierungen vor.

Risiko-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan angeführten Studien und weiteren Pharmakovigilanz-Aktivitäten gemäß Version RMPv1.3 (vom 18. September 2009) des in Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags dargelegten Risiko-Management-Plans (RMP) und allen nachfolgenden, vom CHMP genehmigten Aktualisierungen des RMP durchzuführen.

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

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

Klinisch	<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, Kurzberichte zu den folgenden Studien an Erwachsenen vorzulegen:</p> <p>Sicherheits- und Immunogenitätsdaten:</p> <p>Studie V111_02: - nach Tag 1 - nach Tag 2</p> <p>Studie V111_04: - nach Tag 1 - nach Tag 2</p>	<p>12. Oktober 2009 07. Dezember 2009</p> <p>15. November 2009 11. Januar 2010</p>
Klinisch	<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, Kurzberichte zu der folgenden Studien an Kindern vorzulegen:</p> <p>Sicherheits- und Immunogenitätsdaten:</p> <p>Studie V111_03 - nach Tag 1 - nach Tag 2</p>	<p>01. Dezember 2009 29. Januar 2010</p>
Klinisch	<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, das Protokoll und die Ergebnisse der gemäß den von der ECDC veröffentlichten Studienprotokollen durchgeführten Wirksamkeitsstudien vorzulegen.</p>	<p>Das Protokoll soll am 15. Oktober 2009 übermittelt werden. Die Ergebnisse der Studien sollen innerhalb von zwei Wochen ab ihrer Verfügbarkeit vorgelegt werden.</p>
Pharmakovigilanz	<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird das Protokoll und die Ergebnisse einer prospektiven Kohortensicherheitsstudie an mindestens 9000 Patienten aus unterschiedlichen Altersgruppen, einschließlich immungeschwächter Probanden, gemäß dem zusammen mit dem Risiko-Management-Plan vorgelegten Protokoll übermitteln. Es wird eine Vergleichsanalyse der beobachteten und erwarteten Ergebnisse durchgeführt.</p>	<p>Das Protokoll soll bis zum 15. Oktober übermittelt werden. Die Zwischen- und Endergebnisse werden gemäß dem Protokoll vorgelegt.</p>
Pharmakovigilanz	<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, den Aufbau einer Studie vorzulegen und ihre Ergebnisse in einem Schwangerschaftsregister festzuhalten.</p>	<p>Die Details sollen innerhalb eines Monats nach der Genehmigung der Variation durch den Ausschuss vorgelegt werden. Die Resultate werden im vereinfachten PSUR gemeldet.</p>
Pharmakovigilanz	<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, das Verfahren zur unverzüglichen Untersuchung von Problemen einzurichten, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Impfstoffs betreffen.</p>	<p>Der Aufbau zusätzlicher Studien zur Nutzen-Risiko-Bewertung soll innerhalb eines Monats nach der Genehmigung</p>

		der Variation durch den Ausschuss mit der EMA vereinbart werden.
--	--	--

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER UMVERPACKUNG

UMKARTON FÜR SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Focetria Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Influenzapandemie-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält als arzneilich wirksame Bestandteile: Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase), in Eiern gezüchtet und mit MF59C.1 adjuvantiert, vom Stamm:

A/Kalifornien/7/2009 X-179A (H1N1)v

7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

Adjuvans: MF59C.1, Öl-in-Wasser-Emulsion, die als ölige Phase Squalen sowie als Stabilisatoren Polysorbat 80 und Sorbitan-Trioleat in Citratpuffer enthält.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphatdihydrat, Magnesiumchloridhexahydrat, Calciumchloriddihydrat, Natriumcitrat, Citronensäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.

1 x 0,5 ml, Einzeldosis-Fertigspritze

10 x 0,5 ml, Einzeldosis-Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Verabreichung in den Deltamuskel.

Warnhinweis: Nicht intravaskulär oder subkutan injizieren.

Packungsbeilage beachten.

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden. Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

Gemäß nationalen Anforderungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italien.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/385/001
EU/1/07/385/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

ANGABEN AUF DER UMPACKUNG

UMKARTON FÜR 10-DOSEN-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Focetria Injektionssuspension im Mehrfachdosenbehältnis
Influenzapandemie-Impfstoff (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält als arzneilich wirksame Bestandteile: Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuraminidase), in Eiern gezüchtet und mit MF59C.1 adjuvantiert, vom Stamm:

A/Kalifornien/7/2009 X-179A (H1N1)v

7,5 Mikrogramm Hämagglutinin

Adjuvans: MF59C.1, Öl-in-Wasser-Emulsion, die als ölige Phase Squalen sowie als Stabilisatoren Polysorbat 80 und Sorbitan-Trioleat in Citratpuffer enthält.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphatdihydrat, Magnesiumchloridhexahydrat, Calciumchloriddihydrat, Natriumcitrat, Citronensäure, 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 subkutan injizieren.

Packungsbeilage beachten.

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden. Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

Gemäß nationalen Anforderungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italien.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/385/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR SPRITZE

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

Focetria Injektionssuspension
Influenzapandemie-Impfstoff
Intramuskulär

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch schütteln.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern.
Novartis V&D S.r.l.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR 10-DOSEN-DURCHSTECHFLASCHE

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

Focetria Injektionssuspension
Influenzapandemie-Impfstoff
Intramuskulär.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Mehrfachdosen-Durchstechflasche (5 ml)

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern.
Novartis V&D S.r.l.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Focetria Injektionssuspension

Influenzapandemie-Impfstoff (H1N1) (Oberflächenantigen, inaktiviert, adjuvantiert)

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder die Krankenschwester.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Focetria und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor Sie Focetria erhalten?
3. Wie ist Focetria zu verabreichen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Focetria aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST FOCETRIA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Focetria ist ein Impfstoff zur Vorbeugung einer pandemischen (länder- und kontinentübergreifende) Influenza (Grippe).

Pandemische Grippe ist eine Art Influenza, die alle paar Jahrzehnte auftritt und sich rasch weltweit ausbreitet. Die Symptome der pandemischen Grippe ähneln denen einer gewöhnlichen Grippe, sind möglicherweise jedoch schwerer.

Wenn eine Person den Impfstoff erhält, entwickelt ihr Immunsystem (das natürliche Verteidigungssystem des Körpers) einen eigenen Schutzmechanismus (Antikörper) gegen die Krankheit. Kein Bestandteil des Impfstoffs ist in der Lage, eine Grippe zu verursachen.

2. WAS MÜSSEN SIE BEACHTEN, BEVOR SIE FOCETRIA ERHALTEN?

Sie sollten Focetria nicht erhalten:

- wenn in der Vergangenheit eine unmittelbar lebensbedrohende allergische Reaktion auf einen Bestandteil von Focetria (siehe Liste am Ende der Gebrauchsinformation) oder auf eine der folgenden, möglicherweise in Spuren enthaltenen Substanzen aufgetreten ist: Ei- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Kanamycin und Neomycinsulfat (Antibiotika) oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Mögliche Anzeichen einer allergischen Reaktion sind juckender Hautausschlag, Atemnot und Anschwellen von Gesicht oder Zunge. Im Falle einer Pandemie kann es dennoch angezeigt sein, den Impfstoff zu verabreichen, vorausgesetzt für den Fall einer allergischen Reaktion ist eine geeignete medizinische Behandlung sofort verfügbar.

Sprechen Sie im Zweifelsfall mit Ihrem Arzt oder der Krankenschwester, bevor der Impfstoff verabreicht wird.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Focetria ist erforderlich:

- wenn in der Vergangenheit eine nicht unmittelbar lebensbedrohende allergische Reaktion auf einen Bestandteil des Impfstoffs, Thiomersal (nur bei Verwendung der Mehrfachdosen-Durchstechflasche),

Ei- und Hühnerprotein, Ovalbumin, Formaldehyd, Kanamycin und Neomycinsulfat (Antibiotika) oder Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) aufgetreten ist. (Weitere Informationen siehe Abschnitt 6.)

- wenn Sie an einer schweren Infektion mit erhöhter Temperatur (über 38° C) leiden. In diesem Fall wird Ihre Impfung in der Regel verschoben, bis Sie sich wieder besser fühlen. Eine leichte Infektion (z. B. eine Erkältung) sollte kein Problem darstellen. In diesem Fall sollte Ihr Arzt oder die Krankenschwester entscheiden, ob eine Impfung mit Focetria durchgeführt werden kann.
- wenn Sie einen Bluttest zur Feststellung einer Infektion mit bestimmten Viren durchführen lassen. In den ersten Wochen nach einer Impfung mit Focetria erbringen diese Tests möglicherweise keine korrekten Resultate. Informieren Sie den Arzt, der einen solchen Test durchführen möchte, dass Sie vor kurzen Focetria erhalten haben.

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

Bei Anwendung von Focetria mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder die Krankenschwester, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie vor kurzem einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Vorliegende Informationen lassen darauf schließen, dass Focetria gleichzeitig mit einem als nicht adjuvantierten Untereinheiten-Impfstoff bezeichneten saisonalen Influenzaimpfstoff verabreicht werden kann.

Zur Verabreichung von Focetria zusammen mit einem anderen als einem saisonalen Impfstoff liegen keine Informationen vor. Falls eine gleichzeitige Verabreichung nicht zu vermeiden ist, sollten die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden. In solchen Fällen ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft vermuten oder eine Schwangerschaft planen. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie Focetria erhalten sollten. Der Impfstoff kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Einige der in Abschnitt 4 genannten möglichen Nebenwirkungen können Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Focetria

Dieser Impfstoff in einer Mehrdosen-Durchstechflasche enthält Thiomersal als Konservierungsmittel und kann möglicherweise zu einer allergischen Reaktion führen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine bekannte Allergie haben.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis und ist daher praktisch natrium- und kaliumfrei.

3. WIE IST FOCETRIA ZU VERABREICHEN?

Ihr Arzt oder die Krankenschwester wird den Impfstoff gemäß den amtlichen Empfehlungen verabreichen. Der Impfstoff wird in einen Muskel (in der Regel in den Oberarm) injiziert.

Erwachsene und ältere Personen

Es wird eine Dosis (0,5 ml) des Impfstoffs verabreicht.
Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Wenn Sie oder Ihr Kind geimpft werden müssen, erhalten Sie oder Ihr Kind eine erste 0,5-ml-Dosis und frühestens nach Ablauf von drei Wochen eine zweite 0,5-ml-Dosis des Impfstoffs.

Kinder unter 6 Monaten

Die Impfung wird für diese Altersgruppe derzeit nicht empfohlen.

Wenn als erste Dosis Focetria verabreicht wird, sollte die Immunisierung ebenfalls mit Focetria (und nicht mit einem anderen H1N1-Impfstoff) abgeschlossen werden.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Focetria Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nach der Impfung kann es zu allergischen Reaktionen kommen, die in seltenen Fällen zu Schock führen. Dies ist Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand.

Die in den klinischen Studien mit einem ähnlichen Impfstoff aufgetretenen Nebenwirkungen waren zumeist von leichter Natur und kurzer Dauer. Die Nebenwirkungen ähneln im Allgemeinen denen des saisonalen Grippeimpfstoffs.

Die Häufigkeit der in der unten stehenden Liste aufgeführten Nebenwirkungen ist gemäß den folgenden Konventionen definiert:

- sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten)
- häufig (bei 1 bis 10 von 100 Patienten)
- gelegentlich (bei 1 bis 10 von 1 000 Patienten)
- selten (bei 1 bis 10 von 10 000 Patienten)
- sehr selten (bei weniger als 1 von 10 000 Patienten)

Die folgenden Nebenwirkungen sind in klinischen Studien an Erwachsenen und älteren Personen in Verbindung mit Focetria aufgetreten:

Häufig:

Rötung, Schwellung oder Schmerzen an der Injektionsstelle, Bluterguss oder Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle, Fieber, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Kopfschmerzen, verstärktes Schwitzen, Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen.

Diese Nebenwirkungen klingen im Allgemeinen innerhalb von 1–2 Tagen ohne Behandlung wieder ab. Andernfalls SUCHEN SIE IHREN ARZT AUF.

In klinischen Studien bei Kindern aufgetretene Nebenwirkungen

Mit einem ähnlichen Impfstoff wurde eine klinische Studie an Kindern durchgeführt. Sehr häufige allgemeine Nebenwirkungen nach der Impfung waren in der Altersgruppe von 6–36 Monaten Erregbarkeit, ungewöhnliches Schreien, Schläfrigkeit, Durchfall und veränderte Essgewohnheiten. Bei Kindern traten als systemische Erscheinungen sehr häufig Kopfschmerzen und Müdigkeit auf. Bei den Jugendlichen beobachtete man sehr häufig: allgemeines Unwohlsein, Schmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwitzen, Übelkeit und Schüttelfrost.

Die folgenden Nebenwirkungen sind in den Tagen oder Wochen nach der Impfung mit adjuvantierten und nicht adjuvantierten Impfstoffen aufgetreten, die in jedem Jahr routinemäßig zur Immunisierung gegen

Grippe verabreicht werden. Diese Nebenwirkungen können möglicherweise auch in Verbindung mit Focetria auftreten.

Gelegentlich:

Generalisierte Hautausschläge wie Urtikaria.

Selten:

Allergische Reaktionen, die zu einer gefährlichen Blutdrucksenkung und, sofern unbehandelt, zu Schock führen. Dies ist Ärzten bekannt und sie haben für solche Fälle eine Notfallbehandlung zur Hand. Außerdem Krampfanfälle, starke stechende oder klopfende Schmerzen entlang eines oder mehrerer Nerven sowie eine erniedrigte Blutplättchenzahl, die zu Blutungen oder Blutergüssen führen kann.

Sehr selten:

Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße, die zu Hautausschlägen, Gelenkschmerzen und Nierenproblemen führen kann), neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis (Entzündung des Zentralnervensystems), Neuritis (Nervenentzündung) und eine Art Lähmung, die als Guillain-Barré-Syndrom bezeichnet wird.

Wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder die Krankenschwester.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

5. WIE IST FOCETRIA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Focetria nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

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

Nicht einfrieren.

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

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Focetria enthält

- Der Wirkstoff:

Influenzavirus-Oberflächenantigen (Hämagglutinin und Neuroaminidase)* vom Stamm:
A/Kalifornien/7/2009 X-179A (H1N1)v 7,5 Mikrogramm** pro 0,5-ml-Dosis

* in Eiern gezüchtet

** in Mikrogramm Hämagglutinin ausgedrückt

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

- Adjuvans:

Der Impfstoff enthält ein „Adjuvans“ (MF59C.1), um die Immunantwort zu stimulieren. MF59C.1 ist eine Öl/Wasser-Emulsion, die 9,75 mg Squalen, 1,175 mg Polysorbat 80 und 1,175 mg Sorbitan-Trioleat in Citratpuffer enthält.

- Die sonstigen Bestandteile:

Die sonstigen Bestandteile sind: Thiomersal (nur Mehrfachdosen-Durchstechflasche), Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphatdihydrat, Magnesiumchloridhexahydrat, Calciumchloriddihydrat, Natriumcitrat, Citronensäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Focetria aussieht und Inhalt der Packung

Focetria ist eine milchigweiße Flüssigkeit.

Erhältlich als:

- gebrauchsfertige Spritze mit einer Einzeldosis (0,5 ml) zur Injektion.
- 10-Dosen-Durchstechflasche (0,5 ml/Dosis) zur Injektion.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1 – Siena

Italien.

Hersteller

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria

53018 Rosia

Sovicille (SI)

Italien.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte/medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anweisungen zum Mischen und Verabreichen des Impfstoffs:

Gebrauchsfertige Spritze mit einer Einzeldosis (0,5 ml) zur Injektion:

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden. Vor Gebrauch vorsichtig schütteln.

10-Dosen-Durchstechflasche (0,5 ml/Dosis) zur Injektion:

Vor jedem Aufziehen einer Dosis (0,5 ml) des Impfstoffs in eine Spritze die Mehrfachdosen-Durchstechflasche vorsichtig schütteln. Vor der Anwendung sollte der aufgezogene Impfstoff auf Raumtemperatur erwärmt werden.

Der Impfstoff darf nicht intravaskulär oder subkutan verabreicht werden.

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im 09/2009

Focetria wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen zu dem Arzneimittel regelmäßig bewerten, und falls erforderlich, wird diese Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [verfügbar](http://www.ema.europa.eu): <http://www.ema.europa.eu>