

## **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/California/7/2009 X-181 (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

Die Dosierungsempfehlungen berücksichtigen die vorhandenen Daten aus laufenden klinischen Studien bei gesunden Probanden, von denen die meisten eine Einzeldosis von Focetria (H1N1) erhielten, sowie aus klinischen Studien bei gesunden Probanden, denen zwei Dosen einer Version von Focetria mit HA vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) verabreicht wurden.

Für einige Altersgruppen liegen nur begrenzte Daten (Erwachsene über 60 Jahre) bzw. keine Daten (Kinder unter 6 Monaten) mit einer bzw. beiden Versionen von Focetria vor, wie in den Abschnitten 4.8 und 5.1 dargelegt wird.

Dosierung:

Erwachsene (18-60 Jahre):

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

Die Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von Focetria (H1N1) in klinischen Studien erfasst wurden, lassen vermuten, dass eine Einzeldosis ausreichend sein kann.

Wenn eine zweite Dosis verabreicht wird, sollten zwischen der ersten und zweiten Dosis mindestens drei Wochen verstreichen.

Ältere Personen (>60 Jahre):

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

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden. Siehe Abschnitt 5.1.

Kinder und Jugendliche zwischen 9 und 17 Jahren:

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

Die Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von Focetria in klinischen Studien erfasst wurden, lassen vermuten, dass eine Einzeldosis ausreichend sein kann.

Wenn eine zweite Dosis verabreicht wird, sollten zwischen der ersten und zweiten Dosis mindestens drei Wochen verstreichen.

Kinder zwischen 3 und 8 Jahren:

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

Die Immunogenitätsdaten zeigen eine weitere Immunantwort auf eine zweite 0,5 ml-Dosis, die nach Ablauf von drei Wochen verabreicht wurde.

Bei der Verabreichung einer zweiten Dosis sollten die in Abschnitt 5.1 angeführten Informationen berücksichtigt werden.

Kinder zwischen 6 und 35 Monaten:

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).

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

Focetria darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

Es liegen keine Daten zur subkutanen Verabreichung von Focetria 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.

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).

Im Falle, dass eine zweite Dosis verabreicht werden muss, ist zu beachten, dass keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vorliegen, die die Austauschbarkeit von Focetria mit anderen H1N1-Pandemie-Impfstoffen unterstützen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Focetria (H1N1) kann gleichzeitig mit einem nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoff verabreicht werden. Die vorliegenden Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Focetria (H1N1) mit nicht-adjuvantiertem saisonalen Untereinheiten-Impfstoff an gesunde Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren gaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Immunantwort auf Focetria. Die Immunantwort auf die saisonalen Antigene war zufriedenstellend.

Die gemeinsame Verabreichung war nicht mit höheren Raten von lokalen und systemischen Reaktionen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Focetria verbunden.

Dieselbe Studie zeigte, dass die vorherige Verabreichung von adjuvantierten und nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen an Erwachsene und ältere Personen die Immunantwort auf Focetria nicht beeinträchtigt.

Diese Daten lassen darauf schließen, dass Focetria gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen verabreicht werden kann (wobei die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden sollten).

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 an verschiedenen Gliedmaßen durchgeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

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. Eine tierexperimentelle Studie mit dem H5N1-Muster-Impfstoff ergab keine Hinweise auf toxische Auswirkungen auf die Fortpflanzung (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

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:

##### Erwachsene und ältere Personen

In einer noch laufenden klinischen Studie erhielten 131 Erwachsene und 123 ältere Personen zwei 7,5 µg-Dosen des pandemischen (H1N1) Impfstoffs Focetria. Das Sicherheitsprofil von Focetria glich jenem der H5N1-Muster-Impfstoffe. Die meisten Reaktionen waren von leichter Natur und kurzer Dauer. Die Häufigkeit von Symptomen, die bei über 60jährigen Probanden beobachtet wurden, war generell geringer als bei der 18-60jährigen Population

Sehr häufig: Schmerzen, Verhärtungen und Erythem, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Unwohlsein und Erschöpfung

In klinischen Studien mit verschiedenen Formulierungen (H5N3, H9N2 and H5N1) wurden ca. 3400 Probanden mit dem Muster-Impfstoff geimpft.

Die meisten Reaktionen waren 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 Muster-Impfstoff aufgetretenen Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt (weitere Informationen zu Muster-Impfstoffen und Focetria siehe Abschnitt 5.1).

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Krämpfe

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: geschwollene Augen

##### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Myalgie

Häufig: Arthralgie

### Gastrointestinale Störungen

Häufig: Übelkeit

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schwellungen, Schmerzen, Verhärtungen und Rötungen an der Injektionsstelle, Erschöpfung, allgemeines Krankheitsgefühl und Frösteln

Häufig: Ekchymose an der Injektionsstelle und Fieber

Gelegentlich: grippeartige Symptome

Selten: anaphylaktische Reaktionen

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

### Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

#### Klinische Prüfungen mit Focetria (H1N1)

Sicherheitsdaten nach der Verabreichung der ersten und zweiten Dosis an Kinder und Jugendliche weisen darauf hin, dass das Sicherheitsprofil mit jenem für den H5N1-Muster-Impfstoff vergleichbar ist.

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden in der Woche nach der Immunisierung bei 87 Kindern zwischen 3 und 8 Jahren und bei 95 Kindern und Jugendlichen zwischen 9 und 17 Jahren, die die 7,5 µg Formulierung erhielten, berichtet:

|                                                                                  | <b>Injektion 1</b> | <b>Injektion 2</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Kinder (3 bis 8 Jahre)</b>                                                    | <b>N=87</b>        | <b>N=85</b>        |
| Nebenwirkungen irgendwelcher Art                                                 | 67%                | 61%                |
| Lokal                                                                            | 56%                | 49%                |
| Systemisch                                                                       | 32%                | 31%                |
| Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$ | 3% / 0% / 0%       | 1% / 1% / 0%       |
| Sonstige Nebenwirkungen                                                          | 13%                | 15%                |
| <b>Jugendliche (9 bis 17 Jahre)</b>                                              | <b>N=95</b>        | <b>N=94</b>        |
| Nebenwirkungen irgendwelcher Art                                                 | 67%                | 55%                |
| Lokal                                                                            | 60%                | 49%                |
| Systemisch                                                                       | 38%                | 26%                |
| Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$ | 2% / 0% / 0%       | 1% / 0% / 0%       |
| Sonstige Nebenwirkungen                                                          | 11%                | 9%                 |

Die Daten bei Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren deuten auf eine leichte Verringerung der Reaktogenität nach der zweiten Dosis hin, ohne dass es dabei zu einer Zunahme der Fieberhäufigkeit kam.

Sehr häufige Reaktionen, die bei Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren beobachtet wurden: Schmerzen, Verhärtungen und Erythem, allgemeines Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Erschöpfung.

Die Daten von 81 Kindern zwischen 12 und 35 Monaten, die 7,5 µg Formulierung erhielten, zeigten, dass in der Woche nach der ersten Immunisierung 68% der Probanden über mindestens eine Nebenwirkung irgendwelcher Art, 49% der Probanden über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und 53% der Probanden über systemische Reaktionen berichteten.

Sehr häufige Reaktionen, die bei Kindern zwischen 12 und 35 Monaten beobachtet wurden:

Druckempfindlichkeit, Verhärtungen und Erythem, Erregbarkeit, ungewöhnliches Schreien, Schläfrigkeit, Durchfall und veränderte Essgewohnheiten.

Über Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) wurde bei 14% der Probanden zwischen 12 und 35 Monaten berichtet, wobei bei einem Probanden (1%) das Fieber auf  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  anstieg.

### Klinische Prüfungen mit dem H5N1-Muster-Impfstoff

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°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:

|                                                                                  | <b>Injektion 1</b> | <b>Injektion 2</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Kleinkinder (6 bis 35 Monate)</b>                                             | <b>N=145</b>       | <b>N=138</b>       |
| 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%                |
| <b>Kinder (3 bis 8 Jahre)</b>                                                    | <b>N=96</b>        | <b>N=93</b>        |
| 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%                |
| <b>Jugendliche (9 bis 17 Jahre)</b>                                              | <b>N=93</b>        | <b>N=91</b>        |
| 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

Focetria (H1N1)

Zusätzlich zu den in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen wurde nach der Markteinführung über folgende unerwünschte Reaktionen mit Focetria H1N1 berichtet:

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Lymphadenopathie.

### Herzkrankheiten

Palpitationen, Tachykardie.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie.

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten.

### Erkrankungen der Atemwege

Husten.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Generalisierte Hautausschläge mit Juckreiz, Urtikaria oder unspezifische Ausschläge: Angioödem.

### Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall.

### Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Ohnmachtsanfälle. Neurologische Störungen wie Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und Neuritis.

### Erkrankungen des Immunsystems

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

Außerdem wurde nach der Markteinführung von saisonalen trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und des MF59-adjuvantierten saisonalen trivalenten Impfstoffs mit ähnlicher Zusammensetzung wie Focetria (Oberflächenantigen, inaktiviert, mit MF59C.1-Adjuvans), zugelassen für Personen ab 65 Jahre, in Anwendungsbeobachtungen über folgende Nebenwirkungen berichtet:

#### Selten:

Vorübergehende Thrombozytopenie.

#### Sehr selten:

Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung und exsudatives Erythema multiforme. Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis 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.

Muster-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 Muster-Impfstoff erhaltenen Daten dienen zur Entwicklung einer Impfstrategie, die wahrscheinlich für den pandemischen Impfstoff verwendet wird: mit Muster-Impfstoffen gewonnene klinische Immunogenitäts-, Sicherheits- und Reaktogenitätsdaten sind relevant für die pandemischen Impfstoffe.

Klinische Studien mit Focetria (H1N1) liefern zur Zeit:

- Vorliegende Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach Verabreichung von einer oder zwei Dosen von Focetria (H1N1) an gesunde Kinder und Jugendliche zwischen 3 und 17 Jahren sowie an gesunde Erwachsene und ältere Personen erfasst wurden.

Klinische Studien, in denen eine Version von Focetria mit Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) am Tag 1 und am Tag 22 verabreicht wurde, liefern:

- Sicherheits- und Immunogenitätsdaten bei gesunden Kindern und Jugendlichen zwischen 6 Monaten und 17 Jahren sowie bei Erwachsenen und älteren Personen.

### Immunantwort auf Focetria (H1N1)

- Studien bei Erwachsenen und älteren Personen

Die Immunogenitätsergebnisse mit zwei Dosen von 7,5 µg des pandemischen (H1N1) Impfstoffs Focetria aus der noch laufenden klinischen Prüfung bei Erwachsenen und älteren Personen sind nachstehend angegeben.

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen A/H1N1 wurden bei Erwachsenen und älteren Personen nach der Verabreichung von 7,5 µg Focetria mit Hilfe des Hämagglutinationshemmtests (HAH) bestimmt und sind aus untenstehender Tabelle ersichtlich.

| Anti-HA-Antikörper                                       | Erwachsene (18-60 Jahre)           |                                     |                                    |                                     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                          | 21 Tage nach der 1. Dosis (Tag 22) |                                     | 21 Tage nach der 2. Dosis (Tag 43) |                                     |
|                                                          | Insgesamt<br>N=120                 | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=46 | Insgesamt<br>N=120                 | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=46 |
| Seroprotektionsrate<br>(95% KI)                          | 96% (91-99)                        | 98% (88-100)                        | 100% (97-100)                      | 100% (92-100)                       |
| Geometrisches Mittel<br>(GMR) (95% KI)                   | 17 (13-23)                         | 44 (24-80)                          | 23 (17-30)                         | 75 (45-124)                         |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg<br>(95% KI) | 88% (81-93)                        | 98% (88-100)                        | 95% (89-98)                        | 100% (92-100)                       |

\* gemessen mit dem HAH

\*\* geometrische Mittelwerte des HAH

| Anti-HA-Antikörper                                       | Ältere Personen (>60 Jahre)        |                                     |                                    |                                     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                          | 21 Tage nach der 1. Dosis (Tag 22) |                                     | 21 Tage nach der 2. Dosis (Tag 43) |                                     |
|                                                          | Insgesamt<br>N=117                 | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=25 | Insgesamt<br>N=117                 | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=25 |
| Seroprotektionsrate<br>(95% KI)                          | 73% (64-80)                        | 60% (39-79)                         | 88% (81-93)                        | 84% (64-95)                         |
| Geometrisches Mittel<br>(GMR) (95% KI)                   | 4,02 (3,1-5,2)                     | 5,48 (2,82-11)                      | 6,85 (5,36-8,75)                   | 18 (8,9-35)                         |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg<br>(95% KI) | 43% (34-52)                        | 60% (39-79)                         | 62% (53-71)                        | 84% (64-95)                         |

- Studien bei Kindern

Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 9 und 17 Jahren wurden nach der Verabreichung von 7,5 µg Focetria die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H1N1 mittels HAH bestimmt und sind nachstehend angegeben:

|                                                          | Kinder und Jugendliche (9-17 Jahre) |                                     |                                    |                                     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Anti-HA-Antikörper                                       | 21 Tage nach der 1. Dosis (Tag 22)  |                                     | 21 Tage nach der 2. Dosis (Tag 43) |                                     |
|                                                          | Insgesamt<br>N=88                   | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=51 | Insgesamt<br>N=88                  | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=51 |
| Seroprotektionsrate<br>(95% KI)                          | 97% (90-99)                         | 94% (84-99)                         | 99% (94-100)                       | 98% (90-100)                        |
| Geometrisches Mittel<br>(GMR) (95% KI)                   | 62 (38-100)                         | 102 (60-170)                        | 83 (54-127)                        | 169 (122-235)                       |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg<br>(95% KI) | 94% (87-98)                         | 94% (84-99)                         | 94% (87-98)                        | 98% (90-100)                        |

\* gemessen mit dem HAH

\*\* geometrische Mittelwerte des HAH

^ Aus derselben Studie werden zusätzliche Daten zur Verfügung gestellt werden.

Daten zu den Reaktionen auf eine zweite Dosis, die nach Ablauf von drei Wochen verabreicht wurde, zeigten einen Anstieg der Gesamt-GMT von 793 auf 1065 (N=88) und einen Anstieg der GMT von 522 auf 870 bei Kindern, die vor Impfung seronegativ waren (N=51).

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H1N1 wurden bei Kindern zwischen 3 und 8 Jahren nach der Verabreichung von 7,5 µg Focetria mit Hilfe des Hämagglutinationshemmtests (HAH) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

|                                                          | Kinder (3-8 Jahre)                 |                                     |                                    |                                     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Anti-HA-Antikörper                                       | 21 Tage nach der 1. Dosis (Tag 22) |                                     | 21 Tage nach der 2. Dosis (Tag 43) |                                     |
|                                                          | Insgesamt<br>N=70                  | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=48 | Insgesamt<br>N=70                  | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=48 |
| Seroprotektionsrate<br>(95% KI)                          | 100% (95-100)                      | 100% (93-100)                       | 100% (95-100)                      | 100% (93-100)                       |
| Geometrisches Mittel<br>(GMR) (95% KI)                   | 37 (25-55)                         | 50 (32-76)                          | 81 (52-125)                        | 146 (100-212)                       |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg<br>(95% KI) | 99% (92-100)                       | 100% (93-100)                       | 99% (92-100)                       | 100% (93-100)                       |

Daten zu den Reaktionen auf eine zweite Dosis, die nach Ablauf von drei Wochen verabreicht wurde, zeigen einen Anstieg der Gesamt-GMT von 319 auf 702 (N=70) und einen Anstieg der GMT von 247 auf 726 bei Kindern, die vor Impfung seronegativ waren (N=48).

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H1N1 wurden bei Kindern zwischen 12 und 35 Monaten nach einer Einzeldosis von 7,5 µg Focetria mit Hilfe des Hämagglutinationshemmtests (HAH) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

| Anti-HA-Antikörper           | Kinder (12-35 Monate) |                                  |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
|                              | Insgesamt<br>N=80     | Seronegative vor Impfung<br>N=53 |
| Seroprotektionsrate (Tag 22) | 99% (95% KI: 93-100)  | 100% (95% KI: 93-100)            |

|                                                       |                     |                       |
|-------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Geometrisches Mittel (GMR)<br>(Tag 22 bis 1)          | 29 (95% KI: 17-50)  | 47 (95% KI: 30-75)    |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg (Tag 22) | 96% (95% KI: 89-99) | 100% (95% KI: 93-100) |

Begrenzte Daten, die zu den Reaktionen auf eine zweite Dosis, die nach Ablauf von drei Wochen verabreicht wurde, vorliegen, zeigen einen Anstieg der Gesamt-GMT von 333 auf 976 (N=871) und einen Anstieg der GMT von 237 auf 776 bei Kindern, die vor Impfung seronegativ waren (N=46).

### Immunantwort auf den H5N1-Muster-Impfstoff

- Studien bei Erwachsenen und älteren Personen

Bei 486 gesunden, erwachsenen Freiwilligen 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 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)            |

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

Die in begrenztem Umfang zur Verfügung stehenden Daten zur Persistenz von Antikörpern bei älteren Personen, die mit dem H5N1-Muster-Impfstoff immunisiert worden waren, zeigten nach sechs Monaten bei bis zu 50% der Probanden eine Seroprotektion.

Kreuzreaktivität hochpathogener Varianten von A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bei Probanden ab 18 Jahren. Immunogenitätsanalysen wurden für Influenza A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; Stamm 2.2) mit HAH, SRH und MN sowie für Influenza A/H5N1/Indonesien (Stamm 2.1) mit HAH und MN an 3 Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) und 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 Muster-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  $\text{SRH} \geq 25 \text{ mm}^2$

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

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

\*\* geometrische Mittelwerte des SRH

#### • Unterstützende Studien

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

Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N3 (A/Duck/Singapore/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/Chicken/Hong Kong/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 7,5 µg 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 Muster-Impfstoffs (MF59C.1-adjuvantierter H5N1-Impfstoff) sowie eines saisonalen MF59C.1-adjuvantierten Impfstoffs 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**

02/2010

Ausführliche Informationen zu diesem Produkt sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verfügbar: <http://www.ema.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/California/7/2009 X-181 (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

Die Dosierungsempfehlungen berücksichtigen vorhandene Daten aus laufenden klinischen Studien bei gesunden Probanden, von denen die meisten eine Einzeldosis von Focetria (H1N1) erhielten, sowie aus klinischen Studien bei gesunden Probanden, denen zwei Dosen einer Version von Focetria mit HA vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) verabreicht wurden.

Für einige Altersgruppen liegen nur begrenzte Daten (Erwachsene über 60 Jahre) bzw. keine Daten (Kinder unter 6 Monaten) mit einer bzw. beiden Versionen von Focetria vor, wie in den Abschnitten 4.8 und 5.1 dargelegt wird.

Dosierung:

#### Erwachsene (18-60 Jahre):

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

Die Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von Focetria (H1N1) in klinischen Studien erfasst wurden, lassen vermuten, dass eine Einzeldosis ausreichend sein kann.

Wenn eine zweite Dosis verabreicht wird, sollten zwischen der ersten und zweiten Dosis mindestens drei Wochen verstreichen.

#### Ältere Personen (>60 Jahre):

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

Eine zweite Impfstoffdosis sollte frühestens nach drei Wochen verabreicht werden. Siehe Abschnitt 5.1.

#### Kinder und Jugendliche zwischen 9 und 17 Jahren:

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

Die Immunogenitätsdaten, die drei Wochen nach der Verabreichung von Focetria in klinischen Studien erfasst wurden, lassen vermuten, dass eine Einzeldosis ausreichend sein kann.

Wenn eine zweite Dosis verabreicht wird, sollten zwischen der ersten und zweiten Dosis mindestens drei Wochen verstreichen.

#### Kinder zwischen 3 und 8 Jahren:

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

Die Immunogenitätsdaten zeigen eine weitere Immunantwort auf eine zweite 0,5 ml-Dosis, die nach Ablauf von drei Wochen verabreicht wurde.

Bei der Verabreichung einer zweiten Dosis sollten die in Abschnitt 5.1 angeführten Informationen berücksichtigt werden.

#### Kinder zwischen 6 und 35 Monaten:

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.

Wenn als erste Dosis Focetria verabreicht wird, sollte die Immunisierung ebenfalls mit Focetria abgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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, sollte die Immunisierung bei Patienten mit schweren fieberhaften Erkrankungen oder akuten Infektionen verschoben werden.

Focetria darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

Es liegen keine Daten zur subkutanen Verabreichung von Focetria 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.

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).

Im Falle, dass eine zweite Dosis verabreicht werden muss, ist zu beachten, dass keine Sicherheits-, Immunogenitäts- oder Wirksamkeitsdaten vorliegen, die die Austauschbarkeit von Focetria mit anderen H1N1-Pandemie-Impfstoffen unterstützen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Focetria (H1N1) kann gleichzeitig mit einem nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoff verabreicht werden. Die vorliegenden Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Focetria (H1N1) mit nicht-adjuvantiertem saisonalen Untereinheiten-Impfstoff an gesunde Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren gaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Immunantwort auf Focetria. Die Immunantwort auf die saisonalen Antigene war zufriedenstellend.

Die gemeinsame Verabreichung war nicht mit höheren Raten von lokalen und systemischen Reaktionen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Focetria verbunden.

Dieselbe Studie zeigte, dass die vorherige Verabreichung von saisonalen Influenzaimpfstoffen an Erwachsene und ältere Personen die Immunantwort auf Focetria nicht beeinträchtigt.

Diese Daten lassen darauf schließen, dass Focetria gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen verabreicht werden kann (wobei die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden sollten).

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 Gliedmaßen durchgeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

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.

Eine tierexperimentelle Studie mit dem H5N1-Muster-Impfstoff ergab keine Hinweise auf toxische Auswirkungen auf die Fortpflanzung (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

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:

##### Erwachsene und ältere Personen

In einer noch laufenden klinischen Studie erhielten 131 Erwachsene und 123 ältere Personen zwei 7,5 µg-Dosen des pandemischen (H1N1) Impfstoffs Focetria. Das Sicherheitsprofil von Focetria glich jenem der H5N1-Muster-Impfstoffe. Die meisten Reaktionen waren von leichter Natur und kurzer Dauer. Die Häufigkeit von Symptomen, die bei über 60jährigen Probanden beobachtet wurden, war generell geringer als bei der 18-60jährigen Population

Sehr häufig: Schmerzen, Verhärtungen und Erythem, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Unwohlsein und Erschöpfung

In klinischen Studien mit verschiedenen Formulierungen (H5N3, H9N2 and H5N1) wurden ca. 3400 Probanden mit dem Kandidatimpfstoff geimpft.

Die meisten Reaktionen waren 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 Muster-Impfstoff aufgetretenen Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt (weitere Informationen zu Muster-Impfstoffen und Focetria siehe Abschnitt 5.1).

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

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Selten: Krämpfe

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Urtikaria  
Selten: geschwollene Augen

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Myalgie  
Häufig: Arthralgie

#### Gastrointestinale Störungen

Häufig: Übelkeit

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schwellungen, Schmerzen, Verhärtungen und Rötungen an der Injektionsstelle, Erschöpfung, allgemeines Krankheitsgefühl und Frösteln

Häufig: Ekchymose an der Injektionsstelle und Fieber  
Gelegentlich: grippeartige Symptome  
Selten: anaphylaktische Reaktionen

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

#### Kinder und Jugendliche zwischen 6 Monaten und 17 Jahren

##### Klinische Prüfungen mit Focetria (H1N1)

Sicherheitsdaten nach der Verabreichung der ersten und zweiten Dosis an Kinder und Jugendliche weisen darauf hin, dass das Sicherheitsprofil mit jenem für den H5N1-Muster-Impfstoff vergleichbar ist.

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden in der Woche nach der Immunisierung bei 87 Kindern zwischen 3 und 8 Jahren und bei 95 Kindern und Jugendlichen zwischen 9 und 17 Jahren, die die 7,5 µg Formulierung erhielten, berichtet:

|                                                                                  | <b>Injektion 1</b> | <b>Injektion 2</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Kinder (3 bis 8 Jahre)</b>                                                    | <b>N=87</b>        | <b>N=85</b>        |
| Nebenwirkungen irgendwelcher Art                                                 | 67%                | 61%                |
| Lokal                                                                            | 56%                | 49%                |
| Systemisch                                                                       | 32%                | 31%                |
| Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$ | 3% / 0% / 0%       | 1% / 1% / 0%       |
| Sonstige Nebenwirkungen                                                          | 13%                | 15%                |
| <b>Jugendliche (9 bis 17 Jahre)</b>                                              | <b>N=95</b>        | <b>N=94</b>        |
| Nebenwirkungen irgendwelcher Art                                                 | 67%                | 55%                |
| Lokal                                                                            | 60%                | 49%                |
| Systemisch                                                                       | 38%                | 26%                |
| Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$ | 2% / 0% / 0%       | 1% / 0% / 0%       |
| Sonstige Nebenwirkungen                                                          | 11%                | 9%                 |

Die Daten bei Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren deuten auf eine leichte Verringerung der Reaktogenität nach der zweiten Dosis hin, ohne dass es dabei zu einer Zunahme der Fieberhäufigkeit kam.

Sehr häufige Reaktionen, die bei Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren beobachtet wurden: Schmerzen, Verhärtungen und Erythem, allgemeines Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Erschöpfung.

Die Daten von 81 Kindern zwischen 12 und 35 Monaten, die 7,5 µg Formulierung erhielten, zeigten, dass in der Woche nach der ersten Immunisierung 68% der Probanden über mindestens eine Nebenwirkung irgendwelcher Art, 49% der Probanden über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und 53% der Probanden über systemische Reaktionen berichteten.

Sehr häufige Reaktionen, die bei Kindern zwischen 12 und 35 Monaten beobachtet wurden:

Druckempfindlichkeit, Verhärtungen und Erythem, Erregbarkeit, ungewöhnliches Schreien, Schläfrigkeit, Durchfall und veränderte Essgewohnheiten.

Über Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) wurde bei 14% der Probanden zwischen 12 und 35 Monaten berichtet, wobei bei einem Probanden (1%) das Fieber auf  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  anstieg.

#### Klinische Prüfungen mit dem H5N1-Muster-Impfstoff

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  $\mu\text{g}$  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 systemische 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:

|                                                                                  | <b>Injektion 1</b> | <b>Injektion 2</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Kleinkinder (6-35 Monate)</b>                                                 | <b>N=145</b>       | <b>N=138</b>       |
| 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%                |
| <b>Kinder (3 – 8 Jahre)</b>                                                      | <b>N=96</b>        | <b>N=93</b>        |
| 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%                |
| <b>Jugendliche (9 – 17 Jahre)</b>                                                | <b>N=93</b>        | <b>N=91</b>        |
| 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

Focetria (H1N1)

Zusätzlich zu den in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen wurde nach der Markteinführung über folgende unerwünschte Reaktionen mit Focetria H1N1 berichtet:

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Lymphadenopathie.

#### Herzkrankheiten

Palpitationen, Tachykardie.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten.

#### Erkrankungen der Atemwege

Husten.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Generalisierte Hautausschläge mit Juckreiz, Urtikaria oder unspezifische Ausschläge: Angioödem.

#### Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Ohnmachtsanfälle. Neurologische Störungen wie Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe und Neuritis.

#### Erkrankungen des Immunsystems

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

Außerdem wurde nach der Markteinführung von saisonalen trivalenten Impfstoffen für alle Altersgruppen und des MF59-adjuvantierten saisonalen trivalenten Impfstoffs mit ähnlicher Zusammensetzung wie Focetria (Oberflächenantigen, inaktiviert, mit MF59C.1-Adjuvans), zugelassen für Personen ab 65 Jahre, in Anwendungsbeobachtungen über folgende Nebenwirkungen berichtet:

#### Selten:

Vorübergehende Thrombozytopenie.

#### Sehr selten:

Vaskulitis mit einer vorübergehenden renalen Beteiligung und exsudatives Erythema multiforme. Neurologische Störungen wie Enzephalomyelitis 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**

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.

Muster-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 Muster-Impfstoff erhaltenen Daten dienen zur Entwicklung einer Impfstrategie, die wahrscheinlich für den pandemischen Impfstoff verwendet wird: mit Muster-Impfstoffen gewonnene klinische Immunogenitäts-, Sicherheits- und Reaktogenitätsdaten sind relevant für die pandemischen Impfstoffe.

Klinische Studien mit Focetria (H1N1) liefern zur Zeit:

- Vorliegende Sicherheits- und Immunogenitätsdaten, die nach Verabreichung von einer oder zwei Dosen von Focetria (H1N1) an gesunde Kinder und Jugendliche zwischen 3 und 17 Jahren sowie an gesunde Erwachsene und ältere Personen erfasst wurden.

Klinische Studien, in denen eine Version von Focetria mit Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) am Tag 1 und am Tag 22 verabreicht wurde, liefern:

- Sicherheits- und Immunogenitätsdaten bei gesunden Kindern und Jugendlichen zwischen 6 Monaten und 17 Jahren sowie bei Erwachsenen und älteren Personen.

### Immunantwort auf Focetria (H1N1)

- Studien bei Erwachsenen und älteren Personen

Die Immunogenitätsergebnisse mit zwei Dosen von 7,5 µg des pandemischen (H1N1) Impfstoffs Focetria aus der noch laufenden klinischen Prüfung bei Erwachsenen und älteren Personen sind nachstehend angegeben.

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen A/H1N1 wurden bei Erwachsenen und älteren Personen nach der Verabreichung von 7,5 µg Focetria mit Hilfe des Hämagglutinationshemmtests (HAH) bestimmt und sind aus untenstehender Tabelle ersichtlich.

| Anti-HA-Antikörper                                       | Erwachsene (18-60 Jahre)           |                                     |                                    |                                     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                          | 21 Tage nach der 1. Dosis (Tag 22) |                                     | 21 Tage nach der 2. Dosis (Tag 43) |                                     |
|                                                          | Insgesamt<br>N=120                 | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=46 | Insgesamt<br>N=120                 | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=46 |
| Seroprotektionsrate<br>(95% KI)                          | 96% (91-99)                        | 98% (88-100)                        | 100% (97-100)                      | 100% (92-100)                       |
| Geometrisches Mittel<br>(GMR) (95% KI)                   | 17 (13-23)                         | 44 (24-80)                          | 23 (17-30)                         | 75 (45-124)                         |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg<br>(95% KI) | 88% (81-93)                        | 98% (88-100)                        | 95% (89-98)                        | 100% (92-100)                       |

\* gemessen mit dem HAH

\*\* geometrische Mittelwerte des HAH

| Anti-HA-Antikörper | Ältere Personen (>60 Jahre)        |                                    |
|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                    | 21 Tage nach der 1. Dosis (Tag 22) | 21 Tage nach der 2. Dosis (Tag 43) |

|                                                          | Insgesamt<br>N=117 | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=25 | Insgesamt<br>N=117 | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=25 |
|----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Seroprotektionsrate<br>(95% KI)                          | 73% (64-80)        | 60% (39-79)                         | 88% (81-93)        | 84% (64-95)                         |
| Geometrisches Mittel<br>(GMR) (95% KI)                   | 4,02 (3,1-5,2)     | 5,48 (2,82-11)                      | 6.85 (5,36-8,75)   | 18 (8,9-35)                         |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg<br>(95% KI) | 43% (34-52)        | 60% (39-79)                         | 62% (53-71)        | 84% (64-95)                         |

- Studien bei Kindern

Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 9 und 17 Jahren wurden nach der Verabreichung von 7,5 µg Focetria die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H1N1 mittels HAH bestimmt und sind nachstehend angegeben:

|                                                          | Kinder und Jugendliche (9-17 Jahre) |                                     |                                    |                                     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Anti-HA-Antikörper                                       | 21 Tage nach der 1. Dosis (Tag 22)  |                                     | 21 Tage nach der 2. Dosis (Tag 43) |                                     |
|                                                          | Insgesamt<br>N=88                   | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=51 | Insgesamt<br>N=88                  | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=51 |
| Seroprotektionsrate<br>(95% KI)                          | 97% (90-99)                         | 94% (84-99)                         | 99% (94-100)                       | 98% (90-100)                        |
| Geometrisches Mittel<br>(GMR) (95% KI)                   | 62 (38-100)                         | 102 (60-170)                        | 83 (54-127)                        | 169 (122-235)                       |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg<br>(95% KI) | 94% (87-98)                         | 94% (84-99)                         | 94% (87-98)                        | 98% (90-100)                        |

\* gemessen mit dem HAH

\*\* geometrische Mittelwerte des HAH

^ Aus derselben Studie werden zusätzliche Daten zur Verfügung gestellt werden.

Daten zu den Reaktionen auf eine zweite Dosis, die nach Ablauf von drei Wochen verabreicht wurde, zeigten einen Anstieg der Gesamt-GMT von 793 auf 1065 (N=88) und einen Anstieg der GMT von 522 auf 870 bei Kindern, die vor Impfung seronegativ waren (N=51).

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H1N1 wurden bei Kindern zwischen 3 und 8 Jahren nach der Verabreichung von 7,5 µg Focetria mit Hilfe des Hämagglutinationshemmtests (HAH) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

|                                        | Kinder (3-8 Jahre)                 |                                     |                                    |                                     |
|----------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Anti-HA-Antikörper                     | 21 Tage nach der 1. Dosis (Tag 22) |                                     | 21 Tage nach der 2. Dosis (Tag 43) |                                     |
|                                        | Insgesamt<br>N=70                  | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=48 | Insgesamt<br>N=70                  | Seronegative vor<br>Impfung<br>N=48 |
| Seroprotektionsrate<br>(95% KI)        | 100% (95-100)                      | 100% (93-100)                       | 100% (95-100)                      | 100% (93-100)                       |
| Geometrisches Mittel<br>(GMR) (95% KI) | 37 (25-55)                         | 50 (32-76)                          | 81 (52-125)                        | 146 (100-212)                       |
| Serokonversion oder                    | 99% (92-100)                       | 100% (93-100)                       | 99% (92-100)                       | 100% (93-100)                       |

|                                   |  |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
| signifikanter Anstieg<br>(95% KI) |  |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|--|

Daten zu den Reaktionen auf eine zweite Dosis, die nach Ablauf von drei Wochen verabreicht wurde, zeigen einen Anstieg der Gesamt-GMT von 319 auf 702 (N=70) und einen Anstieg der GMT von 247 auf 726 bei Kindern, die vor Impfung seronegativ waren (N=48).

Die Seroprotektionsrate\*, die Serokonversionsrate\* und der Serokonversionsfaktor\*\* in Bezug auf Anti-HA-Antikörper gegen H1N1 wurden bei Kindern zwischen 12 und 35 Monaten nach einer Einzeldosis von 7,5 µg Focetria mit Hilfe des Hämagglutinationshemmtests (HAH) bestimmt und sind nachstehend angegeben:

| Anti-HA-Antikörper                                    | Kinder (12-35 Monate) |                                  |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
|                                                       | Insgesamt<br>N=80     | Seronegative vor Impfung<br>N=53 |
| Seroprotektionsrate (Tag 22)                          | 99% (95% KI: 93-100)  | 100% (95% KI: 93-100)            |
| Geometrisches Mittel (GMR)<br>(Tag 22 bis 1)          | 29 (95% KI: 17-50)    | 47 (95% KI: 30-75)               |
| Serokonversion oder<br>signifikanter Anstieg (Tag 22) | 96% (95% KI: 89-99)   | 100% (95% KI: 93-100)            |

Begrenzte Daten, die zu den Reaktionen auf eine zweite Dosis, die nach Ablauf von drei Wochen verabreicht wurde, vorliegen, zeigen einen Anstieg der Gesamt-GMT von 333 auf 976 (N=871) und einen Anstieg der GMT von 237 auf 776 bei Kindern, die vor Impfung seronegativ waren (N=46).

### Immunantwort auf den H5N1-Muster-Impfstoff

- Studien bei Erwachsenen und älteren Personen

Bei 486 gesunden, erwachsenen Freiwilligen 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 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

Die in begrenztem Umfang zur Verfügung stehenden Daten zur Persistenz von Antikörpern bei älteren Personen, die mit dem H5N1-Muster-Impfstoff immunisiert worden waren, zeigten nach sechs Monaten bei bis zu 50% der Probanden eine Seroprotektion.

Kreuzreaktivität hochpathogener Varianten von A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) bei Probanden ab 18 Jahren. Immunogenitätsanalysen wurden für Influenza A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; Stamm 2.2) mit HAH, SRH und MN sowie für Influenza A/H5N1/Indonesien (Stamm 2.1) mit HAH und MN an 3 Wochen nach der zweiten Impfung (Tag 43) und 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 Muster-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 Muster-Impfstoff (H5N3 oder H9N2).

Im Abstand von drei Wochen wurden zwei Dosen des Impfstoffes mit dem Stamm H5N3 (A/Duck/Singapore/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/chicken/Hong Kong/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 7,5 µg 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 Muster-Impfstoffs (MF59C.1-adjuvantierter H5N1-Impfstoff) sowie eines saisonalen MF59C.1-adjuvantierten Impfstoffs 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 aufgezugene Impfstoff auf Raumtemperatur erwärmt werden.

Obwohl Focetria in der Mehrfachdosen-Durchstechflasche ein Konservierungsmittel enthält, um das Wachstum von Mikroorganismen zu hemmen, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, das Risiko einer Kontamination der Mehrfachdosen-Durchstechflasche während jeder Dosisentnahme zu minimieren.

Datum und Zeitpunkt der ersten Dosisentnahme auf dem Etikett der Durchstechflasche vermerken. Zwischen den Anwendungen ist die Mehrfachdosen-Durchstechflasche bei der empfohlenen Temperatur zwischen 2° und 8°C aufzubewahren. Die Mehrfachdosen-Durchstechflasche ist vorzugsweise innerhalb von 24 Stunden nach der Erstentnahme aufzubrauchen.

Es sind auch vorläufige Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass die Mehrfachdosen-Durchstechflaschen bis zu maximal 72 Stunden nach der Erstentnahme aufgebraucht werden können, obwohl ein derart langer Aufbewahrungszeitraum nicht die bevorzugte Option sein sollte.

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**

02/2010

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