

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Focetria injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

Pandemisk influenzavaccine (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirus overfladeantigen (hæmagglutinin og neuraminidase)* af følgende stamme:

A/California/7/2009 (H1N1)v-lignende stamme (X-181) 7,5 mikrogram** pr. 0,5 ml dosis

* dyrket i æg

** udtrykt i mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1, som indeholder:

squalen	9,75 milligram
polysorbat 80	1,175 milligram
sorbitantrioleat	1,175 milligram

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's bestemmelser for pandemien.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

Mælkehvid væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse mod influenza i forbindelse med en officielt deklareret influenzapandemi (se pkt. 4.2 og 5.1). Pandemisk influenza-vaccine bør anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doseringsanbefalingerne er baseret på tilgængelige data fra igangværende kliniske studier med forsøgspersoner, hvoraf de fleste modtog en enkelt dosis af Focetria (H1N1) og fra kliniske studier med raske forsøgspersoner, der modtog to doser af en version af Focetria, som indeholder hæmagglutinin (HA) fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

I visse aldersgrupper er der begrænsede data (voksne over 60 år) eller ingen data (børn under 6 måneder) med en eller begge versioner af Focetria som beskrevet i punkt 4.8 og 5.1.

Dosering

Voksne 18-60 år:

En dosis på 0,5 ml gives på en udvalgt dato.

Immunogenicitetsdata indhentet tre uger efter administration af Focetria (H1N1) i kliniske studier indikerer, at en enkelt dosis kan være tilstrækkeligt.

Hvis der administreres endnu en dosis, bør der være et interval på mindst tre uger mellem første og anden dosis.

Ældre (>60 år):

En dosis på 0,5 ml på en udvalgt dato

Endnu en dosis vaccine bør gives efter et interval på mindst tre uger. Se afsnit 5.1

Børn og unge i alderen 9 til 17 år:

En dosis på 0,5 ml gives på en udvalgt dato.

Immunogenicitetsdata indhentet tre uger efter administration af Focetria i kliniske studier, indikerer at en enkelt dosis kan være tilstrækkeligt. Hvis der administreres endnu en dosis bør der være et interval på mindst tre uger mellem første og anden dosis.

Børn i alderen 3 til 8 år:

En dosis på 0,5 ml gives på en udvalgt dato.

Immunogenicitetsdata viser, at der er en yderligere immunrespons ved endnu en dosis på 0,5 ml administreret efter et interval på tre uger.

Administration af den anden dosis skal tage hensyn til informationen i afsnit 5.1.

Børn i alderen 6 måneder til 35 måneder:

En dosis på 0,5 ml på en udvalgt dato.

Der bør gives endnu en dosis efter et interval på mindst tre uger.

Børn under 6 måneder:

Det anbefales ikke at vaccinere denne aldersgruppe.

Det anbefales, at personer, som får den første dosis Focetria, fuldfører det planlagte vaccinationsprogram med Focetria (se pkt. 4.4).

Indgivelsesmåde

Vaccinen skal helst injiceres intramuskulært i deltoideus eller i det anterolaterale lår (afhængigt af muskelmasse).

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion på et eller flere af indholdsstofferne eller sporstoffer (ægge- og kyllingeproteiner, ovalbumin, kanamycin- og neomycinsulfat, formaldehyd og cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)) i denne vaccine. Hvis vaccination skønnes nødvendig, skal faciliteter til genoplivning være lettilgængelige, hvis behovet skulle opstå.

Se pkt. 4.4. vedrørende Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der bør udvises forsigtighed, når denne vaccine gives til personer med kendt overfølsomhed (ud over anafylaktiske reaktioner) over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne eller sporstoffer (æg og kyllingeprotein, ovoalbumin, kanamycin- og neomycinsulfat, formaldehyd og cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)).

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling samt mulighed for overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgift af vaccinen.

Hvis den pandemiske situation tillader det, bør immunisering udskydes hos patienter med alvorlig febril sygdom eller akut infektion.

Focetria må under ingen omstændigheder gives intravaskulært.

Der er ingen data med Focetria givet subkutant. Det overlades til sundhedspersonalet at vurdere fordelene og de potentielle risici ved administration af vaccinen til personer, der lider af trombocytopeni eller anden blødningslidelse, der kontraindikerer intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen for blødninger.

Patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression kan have et utilstrækkeligt antistofrespons.

Et beskyttende respons kan ikke med sikkerhed fremkaldes hos alle vaccinerede (se pkt. 5.1).

Hvis endnu en dosis skal administreres, skal det bemærkes, at der ikke foreligger data om sikkerhed, immunogenicitet og virkning, der understøtter muligheden for at erstatte Focetria med andre pandemiske H1N1-vacciner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Focetria (H1N1) kan administreres samtidig med en ikke-adjuveret sæsonbetinget vaccine. Data fra samtidig administration af Focetria (H1N1) med en ikke-adjuveret, sæsonbetinget influenza subunit-vaccine hos raske voksne i alderen 18-60 år ikke indikerer interferens med immunresponsen over for Focetria.

Immunresponsen over for sæsonbetingede antigener var tilfredsstillende.

Co-administration blev ikke associeret med højere forekomster af lokale eller systemiske reaktioner sammenlignet med administration af Focetria alene.

Samme studie demonstrerede, at tidligere administration af adjuverede eller ikke-adjuverede sæsonbetingede influenza vacciner til voksne og ældre ikke indvirker på immunresponsen på Focetria. Data indikerer derfor, at Focetria kan co-administreres med ikke-adjuverede sæsoninfluenza-vacciner (med injektion i modsatte lemmer).

Der er ingen tilgængelige data for samtidig indgivelse af Focetria og andre vacciner.

Hvis det overvejes at administrere en anden vaccine på samme tid, skal denne vaccine gives i andre lemmer. Det bør bemærkes, at bivirkningerne i så fald kan forstærkes.

Efter influenzavaccination kan der forekomme falske positive resultater i serologiske test, som har anvendt ELISA-metoden til at påvise antistoffer mod Human Immundefekt Virus-1 (HIV-1), hepatitis C-virus og specielt HTLV-1. I disse tilfælde vil Western Blot-teknikken give et negativt resultat. Disse forbigående falsk-positive reaktioner kan skyldes produktion af IgM som respons på vaccinen.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ingen dokumentation for brug af Focetria hos gravide. Data fra gravide kvinder, som blev vaccineret med forskellige inaktiverede, ikke-adjuverede sæsonbetingede vacciner, indikerer ikke misdannelser, føtotoksicitet eller neonatal toksicitet.

Dyreforsøg med H5N1 mock-up-vaccine indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hvis det skønnes nødvendigt, kan det overvejes at anvende Focetria til gravide kvinder, dog med hensyntagen til de officielle anbefalinger.

Focetria kan anvendes under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Nogle af de virkninger, som er nævnt under pkt. 4.8. "Bivirkninger", kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

- Kliniske studier

De rapporterede bivirkninger er opstillet efter følgende hyppighed:

Meget almindelig ($\geq 1/10$),

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$),

Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først:

Voksne og ældre

I et aktuelt igangværende klinisk forsøg blev 131 voksne og 123 ældre tildelt to doser af Focetria (H1N1) pandemisk vaccine. Sikkerhedsprofilen for Focetria var identisk med H5N1-mock-up-vaccinen.

De fleste bivirkninger var milde og af kort varighed. Forekomsten af symptomerne, der blev observeret hos personer på mere end 60 år, var generelt mildere end hos populationen i alderen 18-60 år.

Meget almindelig: Smerte, induration og erytem, myalgi, hovedpine, svedsekretion, ubehag og træthed.

I kliniske studier med forskellige formuleringer (H5N3, H9N2 og H5N1) fik ca. 3400 personer mock-up-vaccinen.

De fleste reaktioner var milde, kortvarige og kvalitativt på samme niveau som dem, der blev induceret af konventionelle sæson-influenzavacciner. Det er almindeligt accepteret, at adjuvanseffekten, som medfører øget immunogenicitet, er forbundet med en let forøget hyppighed af lokale reaktioner (især lette smerter) sammenlignet med konventionelle, ikke-adjuverede influenzavacciner. Der var færre bivirkninger efter den anden vaccination end efter den første.

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier med mock-up-vaccinen er opført nedenfor (se pkt. 5.1 for yderligere information om mock-up-vacciner og Focetria).

Hyppigheden af bivirkninger blandt personer over 60 år var lavere end blandt de 18 til 60 årige.

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Sjælden: konvulsioner

Hud og subkutane væv

Almindelig: svedtendens

Ikke almindelig: urticaria

Sjælden: hævelse af øjne

Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelig: myalgi

Almindelig: artralgi

Gastrointestinale lidelser

Almindelig: kvalme

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: hævelse, smerte, induration og rødme ved injektionsstedet. Træthed, utilpashed og kulderystelser.

Ikke almindelig: influenzalignende symptomer

Almindelig: ekkymose ved injektionsstedet

Sjælden: anaphylaxis

De almindelige reaktioner forsvinder som regel inden for 1-2 dage uden behandling.

Børn og unge i alderen 6 måneder til 17 år

Kliniske forsøg med Focetria (H1N1)

Sikkerhedsdata efter første og anden dosis i børn og unge indikerer en tilsvarende sikkerhedsprofil som rapporteret for H5N1 mock-up vaccine-formuleringen.

Bivirkninger i ugen efter vaccineringen hos 87 børn i alderen 3 til 8 år og 95 børn og unge i alderen 9-17 år, der modtog 7,5 µg-formuleringen blev rapporteret som følger:

	Injektion 1	Injektion 2
Børn (i alderen 3 til 8 år)	N=87	N=85
Enhver bivirkning	67%	61%
Lokal	56%	49%
Systemisk	32%	31%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Enhver anden bivirkning	13%	15%
Unge (i alderen 9 til 17 år)	N=95	N=94
Enhver bivirkning	67%	55%
Lokal	60%	49%
Systemisk	38%	26%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Enhver anden bivirkning	11%	9%

Data for børn og unge i alderen 3 til 17 år indikerer et let fald i reaktogenicitet efter den anden dosis, uden øgning af tilfælde af feber.

Ofte rapporterede reaktioner i børn og unge i alderen 3 til 17 år:

Smerte, induration og rødme ved injektionsstedet, utilpashed, myalgi, hovedpine og træthed.

Data fra 81 børn i alderen 12 til 35 måneder, der modtog 7,5 µg-formuleringen, viste, at i ugen efter den første vaccinerings oplevede 68% af forsøgspersonerne mindst en bivirkning af nogen type, 49% af forsøgspersonerne oplevede lokale reaktioner på injektionsstedet, og 53% af forsøgspersonerne oplevede systemiske reaktioner.

Meget almindelige reaktioner hos børn i alderen 12 til 35 måneder:

Ømhed, induration og erytem, irritabilitet, usædvanlig gråd, søvnighed, diarre og ændringer i spisevaner.

Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) blev rapporteret af 14% af forsøgspersonerne i alderen 12 til 35 måneder, og en forsøgsperson oplevede feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Kliniske forsøg med H5N1 mock-up vaccine

Der blev udført et klinisk studie, hvor en kombination af H5N1-vaccinen og MF59C.1-adjuvans blev givet til 471 børn i alderen 6 måneder til 17 år. To vaccinedoser, der indeholdt H5N1

(A/Vietnam/1194/2004) i en dosis på 7,5 µg hæmagglutinin [HA]/dosis med MF59C.1-adjuvans, blev givet med tre ugers mellemrum. Virkningen af en booster-dosis, som blev givet 12 måneder efter den anden dosis, er også blevet evalueret.

Der blev overvåget for lokal og systemisk reaktogenicitet i en uge efter vaccinationen. Lokale reaktioner forekom hyppigere ved efterfølgende vaccinationer i alle aldersgrupper.

De fleste systemiske reaktioner forekom inden for 3 dage efter vaccinationen og var forbigående og af let til moderat sværhedsgrad.

I omtalte aldersgrupper var hyppigheden af reaktioner per dosis højere end den, som blev rapporteret for voksne og ældre. Der blev også observeret en hyppigere forekomst af feber $>39,0^{\circ}\text{C}$.

Hyppigt rapporterede bivirkninger per dosis for aldersgruppen 6 til 35 måneder var irritabilitet, usædvanlig gråd, døsighed, diarré og ændret appetit. Meget almindelige bivirkninger hos børn var hovedpine og træthed. Blandt unge var de meget almindelige bivirkninger: Ubehag, muskelsmerter, hovedpine, træthed, tendens til at svede, kvalme, kulderystelser.

Procentdelen af forsøgspersoner med anmodede og uanmodede reaktioner er angivet nedenfor:

	Injektion 1	Injektion 2
Småbørn (6 til 35 måneder)	N=145	N=138
Lokal	47 %	46 %
Systemisk	59 %	51 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Anden bivirkning	54 %	49 %
Børn (3 til 8 år)	N=96	N=93
Lokal	66 %	58 %
Systemisk	32 %	33 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Anden bivirkning	36 %	31 %
Unge (9 til 17 år)	N=93	N=91
Lokal	81 %	70 %
Systemisk	69 %	52 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Anden bivirkning	30 %	27 %

- Bivirkningsovervågning efter markedsføring

Focetria (H1N1)

Udover de rapporterede bivirkninger i de kliniske forsøg er følgende rapporteret efter markedsføringen af Focetria H1N1:

Blod og lymfesystem
Lymfadenopati.

Hjerte
Palpitationer, takykardi.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Asteni.

Knogler, led, muskler og bindevæv
Muskelsvaghed, smerte i ekstremiteter.

Luftveje, thorax og mediastinum
Hoste.

Hud og subkutane væv

Generaliserede hudreaktioner, herunder pruritus, nældefeber eller uspecifikt udslæt, angioødem.

Gastrointestinale lidelser

Gastrointestinale lidelser som kvalme, opkast, mavesmerter og diarré.

Nervesystemslidelser

Hovedpine, svimmelhed, somnolens, synkope. Neurologiske lidelser som neuralgi, paraesthesi, kramper og neuritis.

Immunsystemslidelser

Allergiske reaktioner, anafylaksi inklusive dyspnø, bronkospasme, larynxødem, i sjældne tilfælde førende til shock.

Herudover har bivirkningsovervågning efter markedsføring af sæsonbestemte trivalente vacciner i alle aldersgrupper og med MF59 adjuverede, sæsonbestemte trivalente vacciner med lignende sammensætning som Focetria (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret med MF59C.1) godkendt til ældre forsøgspersoner i alderen 65 år eller derover, rapporteret følgende bivirkninger:

Sjælden:

Forbigående trombocytopeni.

Meget sjælden:

Vasculitis med forbigående nyrepåvirkning og ekssudativ erythema multiforme.

Neurologiske forstyrrelser, såsom encefalomyelitis og Guillain Barré-syndrom.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavaccine, ATC-kode J07BB02

Dette lægemiddel er godkendt under "Særlige omstændigheder".

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) evaluerer jævnligt nye oplysninger, som måtte blive tilgængelige, og dette produktresumé vil om nødvendigt blive opdateret.

Mock-up-vacciner indeholder influenza-antigener, som er anderledes end antigenerne i de aktuelt cirkulerende influenza-vira. Disse antigener kan betragtes som 'nye' antigener og simulerer en situation, hvor målpopulationen for vaccination er immunologisk naive. Data indhentet med en mock-up-vaccine vil understøtte en vaccinationsstrategi, der sandsynligvis vil blive anvendt med den pandemiske vaccine: data vedrørende klinisk immunogenicitet, sikkerhed og reaktogenicitet for mock-up-vacciner er relevante for pandemivacciner.

Kliniske studier med Focetria (H1N1) leverer aktuelt:

- Tilgængelige sikkerheds- og immunogenitetsdata indhentet efter administration af en eller to doser Focetria (H1N1) til raske børn og unge i alderen 3 til 17 år og til raske voksne, inklusive ældre.

Kliniske studier, hvor en version af Focetria indeholdende hæmagglutinin udledt af A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) blev administreret på dag 1 og dag 22, leverer:

- Sikkerheds- og immunogenitetsdata hos raske børn og unge i alderen fra 6 måneder til 17 år, og hos voksne, inklusive ældre.

Immunrespons på Focetria (H1N1)

- Studier hos voksne og ældre

Immunogenicitetsresultater fra det aktuelt igangværende kliniske forsøg med administration af to doser på 7,5 µg Focetria (H1N1) pandemivaccine til voksne og ældre er vist herunder.

Serumbeskyttelsesrate*, konverteringsrate* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistoffer mod A/H1N1 i voksne og ældre personer efter HI assays efter administration af 7,5 µg Focetria var som følger:

	Voksne (18-60 år)			
Anti-HA antistof	21 dage efter 1. dosis (dag 22)		21 dage efter 2. dosis (dag 43)	
	Total N=120	Serumnegativ baseline N=46	Total N=120	Serumnegativ baseline N=46
Serumbeskyttelsesrate (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
Geometriske middelværdier (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serumkonvertering eller markant øgning (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* Målt med HI assay

** geometriske middelværdier for HI

	Ældre (>60 år)			
Anti-HA antistoffer	21 dage efter 1. dosis (dag 22)		21 dage efter 2. dosis (dag 43)	
	Total N=117	Serumnegativ baseline N=25	Total N=117	Serumnegativ baseline N=25
Serumbeskyttelsesrate (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
Geometriske middelværdier (95% CI)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)
Serumkonvertering eller markant øgning (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Studier hos børn

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistof til H1N1 i børn og unge i alderen 9 til 17 år objekter efter HI-assay efter administration af 7,5 µg Focetria blev som følger:

	Børn og unge (9-17 år)
--	------------------------

Anti-HA antistoffer	21 dage efter 1. dosis (dag 22)		21 dage efter 2. dosis (dag 43)	
	Total N=88	Serumnegativ baseline N=51	Total N=88	Serumnegativ baseline N=51
Serumbeskyttelsesrate (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
Geometriske middelværdier (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serumkonvertering eller markant øgning (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

*Målt med HI-assay

** Geometriske middeleratioer for HI

^ Yderligere data vil blive tilgængelige fra samme studie.

Data for respons på endnu en dosis administreret efter et interval på tre uger viste en øgning i total Geometriske middelværdier fra 793 til 1065 (N=88) og en øgning i Geometriske middelværdier fra 522 til 870 hos børn, der var seronegative ved baseline (N=51)

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistof mod H1N1 hos børn i alderen 3 til 8 år målt med HI assay efter administration af 7,5 µg Focetria var som følger:

Anti-HA antistof	Børn (3-8 år)			
	21 dage efter 1. dosis (dag 22)		21 dage efter 2. dosis (dag 43)	
	Total N=70	Serumnegativ baseline N=48	Total N=70	Serumnegativ baseline N=48
Serumbeskyttelsesrate (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
Geometriske middelværdier (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serumkonvertering eller markant øgning (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Data for respons på endnu en dosis administreret efter et interval på tre uger viste en øgning i total GMT fra 319 til 702 (N=70) og en øgning i GMT fra 247 til 726 for børn, der var serumnegative ved baseline (N=48).

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistof mod H1N1 hos børn i alderen 12 til 35 måneder, som blev målt med HI-assay efter en enkelt dosis på 7,5 µg Focetria var som følger:

Anti-HA antistof	Børn (12-35 måneder)	
	Total N=80	Serumnegativ baseline N=53
Serumbeskyttelsesrate (Dag 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
Geometriske middelværdier (Dag 22 til Dag 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Serumkonvertering eller markant øgning (Dag 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

22)		100)
-----	--	------

Begrænsede tilgængelige data for respons på endnu en dosis administreret efter et interval på tre uger viste en øgning i total GMT fra 333 til 976 (N=871) og en øgning i GMT fra 237 til 776 i børn der var seronegative ved baseline (N=46)

Immunrespons på mock-up H5N1-vaccine:

- Studier hos voksne og ældre

Der blev udført et klinisk studie, hvor en kombination af H5N1-vaccinen og MF59C.1-adjuvans blev givet til 486 raske voksne frivillige. To vaccinedoser, der indeholdt H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hæmagglutinin [HA]/dosis) med MF59C.1-adjuvans, blev givet med tre ugers interval.

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos voksne målt med SRH (enkel radial hæmolyse) var som følger:

Anti-HA antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serumbeskyttelse i %	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Konvertering i %	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Konverteringsfaktor**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos forsøgspersoner over 60 år målt med SRH-assay var som følger:

Anti-HA antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serumbeskyttelse i %	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Konvertering i %	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Konverteringsfaktor**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

Begrænsede data for antistoffernes persistens hos ældre, som blev immuniseret med H5N1 mock-up-vaccinerne, viste, at op til 50% var serumbeskyttet ved 6 måneder.

Krydsreaktioner mellem højpatogene varianter af A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) hos forsøgspersoner, der var 18 år og ældre.

Der blev udført immunogenicitetsanalyser af influenza A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) med HI-, SRH og MN-assay samt af influenza A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) med HI- og MN-assay på sera, der blev opsamlet 3 uger efter anden vaccination (dag 43) samt 3 uger efter booster-vaccinationen (dag 223). For begge aldersgrupper var responset over for de heterologe stammer kraftigt forøget efter boostervaccinationen med mock-up-vaccinen uanset hvilken type assay, der blev anvendt.

- Studier med børn

Der blev udført et klinisk studie, hvor en kombination af H5N1-vaccinen og MF59C.1-adjuvans blev givet til 471 børn i alderen 6 måneder til 17 år. To vaccinedoser, der indeholdt H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) i en dosis på 7,5 µg hæmagglutinin [HA]/dosis med MF59C.1-adjuvans, blev givet med tre ugers interval.

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA-antistof til H5N1
A/Vietnam/1194/2004 hos småbørn i alderen 6 til 35 måneder målt med SRH-assay var som følger:

Anti-HA-antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serobeskyttelse	47 % (CI: 38-55)	100 % (CI: 97-100)
Konvertering	44 % (CI: 36-53)	98 % (CI: 95-100)
Konverteringsfaktor	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

Serobeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA-antistof mod H5N1
A/Vietnam/1194/2004 hos børn i alderen 3 til 8 år målt med SRH-assay var som følger:

Anti-HA-antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serobeskyttelse	54 % (CI: 44-65)	100 % (CI: 96-100)
Konvertering	56 % (CI: 45-66)	100 % (CI: 96-100)
Konverteringsfaktor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

Serobeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA-antistof mod H5N1
A/Vietnam/1194/2004 hos unge i alderen 9 til 17 år målt med SRH-assay var som følger:

Anti-HA-antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serobeskyttelse	59 % (CI: 48-69)	100 % (CI: 96-100)
Konvertering	57% (CI: 46-67)	99 % (CI: 94-100)
Konverteringsfaktor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

• Understøttende studier

I to "dose-finding"-studier modtog 78 voksne en adjuveret mock-up-vaccine (H5N3 eller H9N2). Der blev administreret to doser vaccine med H5N3-stammen (A/Duck/Singapore/97) i 3 forskellige styrker (7,5; 15 og 30 μg HA/dosis) med tre ugers mellemrum.

Serumprøver blev testet mod den originale H5N3 og også et antal H5N1-isolater.

Serologisk respons målt med SRH-assay viste, at 100% af de vaccinerede personer opnåede serumbeskyttelse, og at 100% serokonverterede efter to injektioner med 7,5 μg . Desuden blev det konstateret, at den adjuverede vaccine inducerede antistoffer, der krydsbeskyttede mod de H5N1-stammer, som blev isoleret i 2003 og 2004, og som udviser antigen drift sammenlignet med de originale stammer.

Der blev administreret to doser vaccine, som indeholdt H9N2-stammen (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i 4 forskellige styrker (3,75; 7,5; 15 og 30 μg HA/dosis) med fire ugers mellemrum. Serologisk respons målt med Hæmagglutination-Inhibition-(HI)-assay viste, at 92% af de vaccinerede personer opnåede serumbeskyttelse, og 75% serokonverterede efter to injektioner med 7,5 μg .

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ingen oplysninger.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data indhentet for mock-up-vaccinen (MF59C.1-adjuveret H5N1-vaccine) og sæsonbestemt vaccine, der indholder MF59C.1-adjuvans, viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af virkning, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid,
Kaliumchlorid,
Kaliumdihydrogenfosfat,
Dinatriumfosfatdihydrat,
Magnesiumchloridhexahydrat,
Calciumchloriddihydrat,
Natriumcitrat,
Citronsyre,
Vand til injektionsvæsker.

Se pkt. 2 vedrørende adjuvanset.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (bromobutylgummi). Pakninger med 1 og 10.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Vaccinen skal have stuetemperatur før brug. Omrystes forsigtigt før brug.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

2. maj, 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

02/2010

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Focetria injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder

Pandemisk influenzavaccine (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirus overfladeantigen (hæmagglutinin og neuraminidase)* af følgende stamme:

A/California/7/2009 (H1N1)v -lignende stamme (X-181) 7,5 mikrogram** pr. 0,5 ml dosis

* dyrket i æg

** udtrykt i mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1, som indeholder:

squalen	9,75 milligram
polysorbat 80	1,175 milligram
sorbitantrioleat	1,175 milligram

Hjælpestoffer:

thiomersal	0,05 milligram
------------	----------------

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's bestemmelser for pandemien.

Dette er en flerdosisbeholder.

Se pkt. 6.5 vedrørende antal doser pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.

Mælkehvid væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse mod influenza i forbindelse med en officielt deklareret influenzapandemi (se pkt. 4.2 og 5.1). Pandemisk influenza-vaccine bør anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doseringsanbefalingerne er baseret på tilgængelige data fra igangværende kliniske studier med forsøgspersoner, hvoraf de fleste modtog en enkelt dosis af Focetria (H1N1) og fra kliniske studier med raske forsøgspersoner, der modtog to doser af en version af Focetria, som indeholder hæmagglutinin (HA) fra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

I visse aldersgrupper er der begrænsede data (voksne over 60 år) eller ingen data (børn under 6 måneder) med en eller begge versioner af Focetria som beskrevet i punkt 4.8 og 5.1.

Dosering:

Voksne i alderen 18-60 år:

En dosis på 0,5 ml gives på en udvalgt dato.

Immunogenicitetsdata indhentet tre uger efter administration af Focetria (H1N1) i kliniske studier, indikerer at en enkelt dosis kan være tilstrækkeligt.

Hvis der administreres endnu en dosis bør der være et interval på mindst tre uger mellem første og anden dosis.

Ældre (>60 år):

En dosis på 0,5 ml på en udvalgt dato

Endnu en dosis vaccine bør gives efter et interval på mindst tre uger. Se afsnit 5.1

Børn og unge i alderen 9 til 17 år:

En dosis på 0,5 ml gives på en udvalgt dato.

Immunogenicitetsdata indhentet tre uger efter administration af Focetria (H1N1) i kliniske studier indikerer, at en enkelt dosis kan være tilstrækkeligt.

Hvis der administreres endnu en dosis, bør der være et interval på mindst tre uger mellem første og anden dosis.

Børn i alderen 3 til 8 år:

En dosis på 0,5 ml gives på en udvalgt dato.

Immunogenicitetsdata viser, at der er en yderligere immunrespons ved endnu en dosis på 0,5 ml administreret efter et interval på tre uger.

Administration af den anden dosis skal tage hensyn til informationen i afsnit 5.1.

Børn i alderen 6 måneder til 35 måneder:

En dosis på 0,5 ml på en udvalgt dato.

Der bør gives endnu en dosis efter et interval på mindst tre uger.

Børn under 6 måneder:

Det anbefales ikke at vaccinere denne aldersgruppe.

Indgivelsesmåde

Vaccinen skal helst injiceres intramuskulært i musculus deltoideus eller i det anterolaterale lår (afhængigt af muskelmasse).

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion på ethvert indholdsstof eller sporstoffer (af ægge- og kyllingeproteiner, ovalbumin, kanamycin- og neomycinsulfat, formaldehyd og cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) i denne vaccine. Hvis vaccination skønnes nødvendig, skal faciliteter til genoplivning være lettilgængelige, hvis behovet skulle opstå.

Se pkt. 4.4. vedrørende Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der bør udvises forsigtighed, når denne vaccine gives til personer med kendt overfølsomhed (ud over anafylaktiske reaktioner) over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne, thiomersal over for æg, kyllingeproteiner, kanamycin- og neomycinsulfat, formaldehyd og

cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) og sporstoffer fra (æg og kyllingeprotein, ovoalbumin, kanamycin- og neomycinsulfat, formaldehyd og cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB)). Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling samt mulighed for overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgift af vaccinen. Hvis den pandemiske situation tillader det, bør immunisering udskydes hos patienter med alvorlig febril sygdom eller akut infektion.

Focetria må under ingen omstændigheder gives intravaskulært.

Der er ingen data med Focetria givet subkutant. Det overlades til sundhedspersonalet at vurdere fordelene og de potentielle risici ved administration af vaccinen til personer, der lider af trombocytopeni eller anden blødningslidelse, der kontraindikerer intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen for blødninger.

Patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression kan have et utilstrækkeligt antistofrespons.

Et beskyttende respons kan ikke med sikkerhed fremkaldes hos alle vaccinerede. (se pkt. 5.1).

Hvis endnu en dosis skal administreres, skal det bemærkes, at der ikke foreligger data om sikkerhed, immunogenicitet eller virkning, der understøtter muligheden for at erstatte Focetria med andre pandemiske H1N1-vacciner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Focetria (H1N1) kan administreres samtidig med en ikke-adjuveret sæsonbetinget vaccine. Data fra samtidig administration af Focetria (H1N1) med en ikke-adjuveret, sæsonbetinget influenza subunit-vaccine hos raske voksne i alderen 18-60 år ikke indikerer interferens med immunresponsen over for Focetria.

Immunresponsen over for sæsonbetingede antigener var tilfredsstillende.

Co-administration blev ikke associeret med højere forekomster af lokale eller systemiske reaktioner sammenlignet med administration af Focetria alene.

Samme studie demonstrerede, at tidligere administration af adjuverede eller ikke-adjuverede sæsonbetingede influenza vacciner til voksne og ældre ikke indvirker på immunresponsen på Focetria. Data indikerede derfor, at Focetria kan co-administreres med ikke-adjuverede sæsoninfluenza-vacciner (med injektion i modsatte lemmer).

Der er ingen tilgængelige data for samtidig indgivelse af Focetria og andre vacciner.

Hvis det overvejes at administrere en anden vaccine på samme tid, skal denne vaccine gives i andre lemmer. Det bør bemærkes, at bivirkningerne i så fald kan forstærkes.

Efter influenzavaccination kan der forekomme falske positive resultater i serologiske test, som har anvendt ELISA-metoden til at påvise antistoffer mod Human Immundefekt Virus-1 (HIV-1), hepatitis C-virus og specielt HTLV-1. I disse tilfælde vil Western Blot-teknikken give et negativt resultat. Disse forbigående falsk-positive reaktioner kan skyldes produktion af IgM som respons på vaccinen.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ingen dokumentation for brug af Focetria hos gravide. Data fra gravide kvinder, som blev vaccineret med forskellige inaktiverede, ikke-adjuverede sæsonbetingede vacciner, indikerer ikke misdannelser, føtotoksicitet eller neonatal toksicitet.

Dyreforsøg med H5N1 mock-up-vaccine indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hvis det skønnes nødvendigt, kan det overvejes at anvende Focetria til gravide kvinder, dog med hensyntagen til de officielle anbefalinger.

Focetria kan anvendes under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Nogle af de virkninger, som er nævnt under pkt. 4.8. "Bivirkninger", kan muligvis påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

- Kliniske studier

De rapporterede bivirkninger er opstillet efter følgende hyppighed:

Meget almindelig ($\geq 1/10$),

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$),

Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først:

Voksne og ældre

I et aktuelt igangværende klinisk forsøg blev 131 voksne og 123 ældre tildelt to doser af Focetria (H1N1) pandemisk vaccine. Sikkerhedsprofilen for Focetria var identisk med H5N1-mock-up-vaccinen.

De fleste bivirkninger var milde og af kort varighed. Forekomsten af symptomerne, der blev observeret hos personer på mere end 60 år, var generelt mildere end hos populationen i alderen 18-60 år.

Meget almindelig: Smerte, induration og erytem, myalgi, hovedpine, svedsekretion, ubehag og træthed.

I kliniske studier med forskellige formuleringer (H5N3, H9N2 og H5N1) fik ca. 3400 personer kandidatvaccinen.

De fleste reaktioner var milde, kortvarige og kvalitativt på samme niveau som dem, der blev induceret af konventionelle sæson-influenzavacciner. Det er almindeligt accepteret, at adjuvanseffekten, som medfører øget immunogenicitet, er forbundet med en let forøget hyppighed af lokale reaktioner (især lette smerter) sammenlignet med konventionelle, ikke-adjuverede influenzavacciner. Der var færre bivirkninger efter den anden vaccination end efter den første.

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier med mock-up-vaccinen er opført nedenfor (se pkt. 5.1 for yderligere information om mock-up-vacciner og Focetria).

Hyppigheden af bivirkninger blandt personer over 60 år var lavere end blandt de 18 til 60 årige.

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Sjælden: konvulsioner

Hud og subkutane væv

Almindelig: svedtendens

Ikke almindelig: urticaria

Sjælden: hævelse af øjne

Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelig: myalgi

Almindelig: atralgi

Gastrointestinale lidelser
Almindelig: kvalme

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: hævelse, smerte, induration og rødme ved injektionsstedet. Træthed, utilpashed og kulderystelser.

Ikke almindelig: influenzalignende symptomer

Almindelig: ekkymose ved injektionsstedet

Sjælden: anaphylaxis

De almindelige reaktioner forsvinder som regel inden for 1-2 dage uden behandling.

Børn og unge i alderen 6 måneder til 17 år

Kliniske forsøg med Focetria (H1N1)

Sikkerhedsdata efter første og anden dosis i børn og unge indikerer en tilsvarende sikkerhedsprofil som rapporteret for H5N1 mock-up vaccine-formuleringen.

Bivirkninger i ugen efter vaccineringen hos 87 børn i alderen 3 til 8 år og 95 børn og unge i alderen 9-17 år, der modtog 7,5 µg-formuleringen blev rapporteret som følger:

	Injektion 1	Injektion 2
Børn (i alderen 3 til 8 år)	N=87	N=85
Enhver bivirkning	67%	61%
Lokal	56%	49%
Systemisk	32%	31%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Enhver anden bivirkning	13%	15%
Unge (i alderen 9 til 17 år)	N=95	N=94
Enhver bivirkning	67%	55%
Lokal	60%	49%
Systemisk	38%	26%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Enhver anden bivirkning	11%	9%

Data for børn og unge i alderen 3 til 17 år indikerer et let fald i reaktogenicitet efter den anden dosis, uden øgning af tilfælde af feber.

Ofte rapporterede reaktioner i børn og unge i alderen 3 til 17 år:

Smerte, induration og rødme ved injektionsstedet, utilpashed, myalgi, hovedpine og træthed.

Data fra 81 børn i alderen 12 til 35 måneder, der modtog 7,5 µg-formuleringen, viste, at i ugen efter den første vaccinering oplevede 68% af forsøgspersonerne mindst en bivirkning af nogen type, 49% af forsøgspersonerne oplevede lokale reaktioner på injektionsstedet, og 53% af forsøgspersonerne oplevede systemiske reaktioner.

Meget almindelige reaktioner hos børn i alderen 12 til 35 måneder:

Ømhed, induration og erytem, irritabilitet, usædvanlig gråd, søvnighed, diarre og ændringer i spisevaner.

Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) blev rapporteret af 14% af forsøgspersonerne i alderen 12 til 35 måneder, og en forsøgsperson oplevede feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Kliniske forsøg med H5N1 mock-up vaccine

Der blev udført et klinisk studie, hvor en kombination af H5N1-vaccinen og MF59C.1-adjuvans blev givet til 471 børn i alderen 6 måneder til 17 år. To vaccinedoser, der indeholdt H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) i en dosis på 7,5 μg hæmagglutinin [HA]/dosis med MF59C.1-adjuvans, blev givet med tre ugers interval. Virkningen af en boosterdosis, som blev givet 12 måneder efter den anden dosis, er også blevet evalueret.

Der blev overvåget for lokal og systemisk reaktogenicitet i en uge efter vaccinationen. Lokale reaktioner optrådte hyppigere ved vaccinationer givet efter den første i alle aldersgrupper. De fleste systemiske reaktioner forekom inden for 3 dage efter vaccinationen og var forbigående og af let til moderat sværhedsgrad.

I omtalte aldersgrupper var hyppigheden af reaktioner per dosis højere end den, som blev rapporteret for voksne og ældre. Der blev også observeret en hyppigere forekomst af feber $>39,0^{\circ}\text{C}$.

Hyppigt rapporterede bivirkninger per dosis for aldersgruppen 6 til 35 måneder var irritabilitet, hyppig usædvanlig gråd, døsighed, diarré og ændret appetit. Meget almindelige bivirkninger hos børn var hovedpine og træthed. Blandt unge var de meget almindelige bivirkninger: Ubehag, muskelsmerter, hovedpine, træthed, tendens til at svede, kvalme, kulderystelser.

Procentdelen af forsøgspersoner med anmodede og uanmodede reaktioner er angivet nedenfor:

	Injektion 1	Injektion 2
Småbørn (6 til 35 måneder)	N=145	N=138
Lokal	47 %	46 %
Systemisk	59 %	51 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Anden bivirkning	54 %	49 %
Børn (3 til 8 år)	N=96	N=93
Lokal	66 %	58 %
Systemisk	32 %	33 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Anden bivirkning	36 %	31 %
Unge (9 til 17 år)	N=93	N=91
Lokal	81 %	70 %
Systemisk	69 %	52 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Anden bivirkning	30 %	27 %

- Bivirkningsovervågning efter markedsføring

Focetria (H1N1)

Udover de rapporterede bivirkninger i de kliniske forsøg er følgende rapporteret efter markedsføringen af Focetria H1N1:

Blod og lymfesystem

Lymfadenopati.

Hjerte

Palpitationer, takykardi.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Asteni.

Knogler, led, muskler og bindevæv
Muskelsvaghed, smerte i ekstremiteter.

Luftveje, thorax og mediastinum
Hoste.

Hud og subkutane væv
Generaliserede hudreaktioner, herunder pruritus, nældefeber eller uspecifikt udslæt, angioødem.

Gastrointestinale lidelser
Gastrointestinale lidelser som kvalme, opkast, mavesmerter og diarré.

Nervesystemslidelser
Hovedpine, svimmelhed, somnolens, synkope. Neurologiske lidelser som neuralgi, paraesthesi, kramper og neuritis.

Immunsystemslidelser
Allergiske reaktioner, anafylaksi inklusive dyspnø, bronkospasme, larynxødem, i sjældne tilfælde førende til shock.

Herudover har bivirkningsovervågning efter markedsføring af sæsonbestemte trivalente vacciner i alle aldersgrupper og med adjuverede, sæsonbestemte trivalente vacciner med lignende sammensætning som Focetria (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret med MF59C.1) godkendt til ældre forsøgspersoner i alderen 65 år eller derover, er der rapporteret følgende bivirkninger:

Sjælden:
Forbigående trombocytopeni.

Meget sjælden:
Vasculitis med forbigående nyrepåvirkning og ekssudativ erythema multiforme.
Neurologiske forstyrrelser, såsom encefalomyelitis og Guillain Barré-syndrom.

Thiomersal:
Dette lægemiddel indeholder thiomersal (en organisk kviksølvforbindelse) som konserveringsmiddel. Det er derfor muligt, at der kan forekomme sensibiliseringsreaktioner (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavaccine, ATC-kode J07BB02

Dette lægemiddel er godkendt under ”Særlige omstændigheder”.
Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) evaluerer jævnligt nye oplysninger, som måtte blive tilgængelige, og dette produktresumé vil om nødvendigt blive opdateret.

Dette afsnit beskriver den kliniske erfaring med mock-up-vaccinerne efter administrering af to doser og med Focetria (H1N1) efter en enkelt dosis i raske voksne, inklusive ældre.

Mock-up-vacciner indeholder influenza-antigener, som er anderledes end antigenerne i de aktuelt cirkulerende influenza-vira. Disse antigener kan betragtes som 'nye' antigener og simulerer en situation, hvor målpopulationen for vaccination er immunologisk naive. Data indhentet med en mock-up-vaccine vil understøtte en vaccinationsstrategi, der sandsynligvis vil blive anvendt med den pandemiske vaccine: data vedrørende klinisk immunogenicitet, sikkerhed og reaktogenicitet for mock-up-vacciner er relevante for pandemivacciner.

Kliniske studier med Focetria (H1N1) leverer aktuelt:

- Tilgængelige sikkerheds- og immunogenitetsdata indhentet efter administration af en eller to doser Focetria (H1N1) til raske børn og unge i alderen 3-17 år og til raske voksne, inklusive ældre.

Kliniske studier, hvor en version af Focetria indeholdende hæmagglutinin udledt af A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) blev administreret på dag 1 og dag 22, leverer:

- Sikkerheds- og immunogenitetsdata hos raske børn og unge i alderen fra 6 måneder til 17 år, og hos voksne, inklusive ældre.

Immunresponse på Focetria (H1N1)

- Studier hos voksne og ældre

Immunogenicitetsresultater fra det aktuelt igangværende kliniske forsøg med administration af to doser på 7,5 µg Focetria (H1N1) pandemivaccine til voksne og ældre er vist herunder.

Serumbeskyttelsesrate*, konverteringsrate* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistoffer mod A/H1N1 i voksne og ældre personer efter HI assays efter administration af 7,5 µg Focetria var som følger:

Anti-HA antistof	Voksne (18-60 år)			
	21 dage efter 1. dosis(dag 22)		21 dage efter 2. dosis (dag 43)	
	Total N=120	Serumnegativ baseline N=46	Total N=120	Serumnegativ baseline N=46
Serumbeskyttelsesrate (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
Geometriske middelværdier (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serumkonvertering eller markant øgning (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* Målt med HI assay

** geometriske middelværdier for HI

Anti-HA antistoffer	Ældre (>60 år)			
	21 dage efter 1. dosis(dag 22)		21 dage efter 2. dosis (dag 43)	
	Total N=117	Serumnegativ baseline N=25	Total N=117	Serumnegativ baseline N=25
Serumbeskyttelsesrate (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
Geometriske middelværdier (95%	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)

CI)				
Serumkonvertering eller markant øgning (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Studier hos børn

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistof til H1N1 i børn og unge i alderen 9 til 17 år objekter efter HI-assay efter administration af 7,5 µg Focetria blev som følger:

	Børn og unge (9-17 år)			
Anti-HA antistoffer	21 dage efter 1. dosis(dag 22)		21 dage efter 2. dosis (dag 43)	
	Total N=88	Serumnegativ baseline N=51	Total N=88	Serumnegativ baseline N=51
Serumbeskyttelsesrate (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
Geometriske middelværdier (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serumkonvertering eller markant øgning (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

*Målt med HI-assay

** Geometriske middelfraksjoner for HI

^ Yderligere data vil blive tilgængelige fra samme studie.

Data for respons på endnu en dosis administreret efter et interval på tre uger viste en øgning i total Geometriske middelværdier fra 793 til 1065 (N=88) og en øgning i Geometriske middelværdier fra 522 til 870 hos børn, der var seronegative ved baseline (N=51)

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistof mod H1N1 hos børn i alderen 3 til 8 år målt med HI assay efter administration af 7,5 µg Focetria var som følger:

	Børn (3-8 år)			
Anti-HA antistof	21 dage efter 1. dosis(dag 22)		21 dage efter 2. dosis (dag 43)	
	Total N=70	Serumnegativ baseline N=48	Total N=70	Serumnegativ baseline N=48
Serumbeskyttelsesrate (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
Geometriske middelværdier (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serumkonvertering eller markant øgning (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Data for respons på endnu en dosis administreret efter et interval på tre uger viste en øgning i total GMT fra 319 til 702 (N=70) og en øgning i GMT fra 247 til 726 for børn, der var serumnegative ved baseline (N=48).

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistof mod H1N1 hos børn i alderen 12 til 35 måneder, som blev målt med H1-assay efter en enkelt dosis på 7,5 µg Focetria var som følger:

Anti-HA antistof	Børn (12-35 måneder)	
	Total N=80	Serumnegativ baseline N=53
Serumbeskyttelsesrate (Dag 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
Geometriske middelværdier (Dag 22 til Dag 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Serumkonvertering eller markant øgning (Dag 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Begrænsede tilgængelige data for respons på endnu en dosis administreret efter et interval på tre uger viste en øgning i total GMT fra 333 til 976 (N=871) og en øgning i GMT fra 237 til 776 i børn der var seronegative ved baseline (N=46)

Immunrespons på mock-up H5N1-vaccine:

- Studier hos voksne og ældre

Der blev udført et klinisk studie, hvor en kombination af H5N1-vaccinen og MF59C.1-adjuvans blev givet til 486 raske voksne frivillige. To vaccinedoser, der indeholdt H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hæmagglutinin [HA]/dosis) med MF59C.1-adjuvans, blev givet med tre ugers interval.

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos voksne målt med SRH (enkel radial hæmolyse) var som følger:

Anti-HA antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serumbeskyttelse i %	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Konvertering i %	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Konverteringsfaktor**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos forsøgspersoner over 60 år målt med SRH-assay var som følger:

Anti-HA antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serumbeskyttelse i %	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Konvertering i %	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Konverteringsfaktor**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

Begrænsede data for antistoffernes persistens hos ældre, som blev immuniseret med H5N1 mock-up-vaccinerne viste, at op til 50% var serumbeskyttet ved 6 måneder.

Krydsreaktioner mellem højpatogene varianter af A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) hos forsøgspersoner, der var 18 år og ældre.

Der blev udført immunogenicitetsanalyser af influenza A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) med HI-, SRH og MN-assay samt af influenza A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) med HI- og MN-assay på sera, der blev opsamlet 3 uger efter anden vaccination (dag 43) samt 3 uger efter booster-vaccinationen (dag 223). For begge aldersgrupper var responset over for de heterologe stammer kraftigt forøget efter boostervaccinationen med mock-up-vaccinen uanset hvilken type assay, der blev anvendt.

- Studier hos børn

Der blev udført et klinisk studie, hvor en kombination af H5N1-vaccinen og MF59C.1-adjuvans blev givet til 471 børn i alderen 6 måneder til 17 år. To vaccinedoser, der indeholdt H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) i en dosis på 7,5 µg hæmagglutinin [HA]/dosis med MF59C.1-adjuvans, blev givet med tre ugers interval.

Serumbeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA-antistof til H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos småbørn i alderen 6 til 35 måneder målt med SRH-assay var som følger:

Anti-HA-antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serobeskyttelse	47 % (CI: 38-55)	100 % (CI: 97-100)
Konvertering	44 % (CI: 36-53)	98 % (CI: 95-100)
Konverteringsfaktor	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

Serobeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos børn i alderen 3 til 8 år målt med SRH-assay var som følger:

Anti-HA-antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serobeskyttelse	54 % (CI: 44-65)	100 % (CI: 96-100)
Konvertering	56 % (CI: 45-66)	100 % (CI: 96-100)
Konverteringsfaktor	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

Serobeskyttelse*, konvertering* og konverteringsfaktor** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos unge i alderen 9 til 17 år målt med SRH-assay var som følger:

Anti-HA-antistof	21 dage efter 1. dosis	21 dage efter 2. dosis
Serobeskyttelse	59 % (CI: 48-69)	100 % (CI: 96-100)
Konvertering	57% (CI: 46-67)	99 % (CI: 94-100)
Konverteringsfaktor	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* målt med SRH-assay $\geq 25 \text{ mm}^2$

** geometriske middelværdier for SRH-assay

- Understøttende studier

I to "dose-finding"-studier modtog 78 voksne en adjuveret mock-up-vaccine (H5N3 eller H9N2). Der blev administreret to doser vaccine med H5N3-stammen (A/Duck/Singapore/97) i 3 forskellige styrker (7,5; 15 og 30 µg HA/dosis) med tre ugers mellemrum.

Serumprøver blev testet mod den originale H5N3 og også et antal H5N1-isolater.

Serologisk respons målt med SRH-assay viste, at 100% af de vaccinerede personer opnåede serumbeskyttelse, og at 100% serokonverterede efter to injektioner med 7,5 µg. Desuden blev det konstateret, at den adjuverede vaccine inducerede antistoffer, der krydsbeskyttede mod de H5N1-stammer, som blev isoleret i 2003 og 2004, og som udviser antigen drift sammenlignet med de originale stammer.

Der blev administreret to doser vaccine, som indeholdt H9N2-stammen (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i 4 forskellige styrker (3,75; 7,5; 15 og 30 µg HA/dosis) med fire ugers mellemrum. Serologisk respons målt med Hæmagglutination-Inhibition-(HI)-assay viste, at 92% af de vaccinerede personer opnåede serumbeskyttelse, og 75% serokonverterede efter to injektioner med 7,5 µg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ingen oplysninger.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data indhentet for mock-up-vaccinen (MF59C.1-adjuvans H5N1-vaccine) og sæsonbestemt vaccine, der indeholder MF59C.1-adjuvans, viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af virkning, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid,
Kaliumchlorid,
Kaliumdihydrogenfosfat,
Dinatriumfosfatdihydrat,
Magnesiumchloridhexahydrat,
Calciumchloriddihydrat,
Natriumcitrat,
Citronsyre,
Thiomersal,
Vand til injektionsvæsker.

Se pkt. 2 vedrørende adjuvanset.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5,0 ml i 10-dosis hætteglas (type I-glas) med prop (halobutylgummi). Pakninger med 10.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Hætteglasset med flere doser omrystes forsigtigt før brug. Hver vaccinedosis (0,5 ml) trækkes op i en injektionssprøjte. Vaccine, der er blevet trukket op i injektionssprøjten skal opnå stuetemperatur før brug.

Selv om Focetria i multidosis hætteglas indeholder et konserveringsmiddel der hæmmer mikrobiel vækst, påhviler det brugeren at minimere risikoen for kontaminering af multidosis hætteglas ved hver optrækning af en dosis.

Registrér dato og klokkeslet for første dosisudtrækning på mærkaten.

Mellem hver brug returneres multidosis hætteglas til anbefalede opbevaringsbetingelser mellem 2° og 8° C (36° og 46° F). Multidosis hætteglas bør benyttes indenfor 24 timer fra første udtrækning.

Preliminære data antyder at multidosis hætteglas kan anvendes op til et maksimum på 72 timer fra første udtrækning, men en sådan forlænget opbevaring bør ikke udgøre en foretrukket måde.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/385/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

2. maj, 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

02/2010

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.