

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foclivia injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa  
Rokote pandeemiseen influenssaan (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Influenssaviruksen pinta-antigeenit (hemagglutiniini ja neuraminidaasi)\* seuraavasta kannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammaa\*\* 0,5 ml:n annosta kohti

\* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöityyissä kananmunissa

\*\* ilmaistaan hemagglutiniinin mikrogrammoissa

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

Skvaleeni	9,75 milligrammaa
Polysorbaatti 80	1,175 milligrammaa
Sorbitaanitrioleaatti	1,175 milligrammaa
Natriumsitraatti	0,66 milligrammaa
Sitruunahappo	0,04 milligrammaa

Tämä rokote on WHO:n antaman suosituksen ja EU:n pandemiaa koskevan päätöksen mukainen.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Rokote sisältää 1,899 mg natriumia ja 0,081 mg kaliumia 0,5 ml:n annoksessa.

Foclivia saattaa sisältää jäämiä valmistusprosessissa käytettävistä kananmuna- ja kanaproteiineista, ovalbumiinista, kanamysiinisulfaatista, neomysiinisulfaatista, formaldehydistä, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidista (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.  
Maidonvalkoinen neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Influenssan ehkäisy virallisesti julistetussa pandemiassa.  
Foclivia-rokotetta tulee käyttää virallisen ohjeistuksen mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuiset ja iäkkäät (vähintään 18-vuotiaat): 0,5 ml valittuna päivänä.  
Toinen rokoteannos tulee antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua.

Foclivia-rokotetta arvioitiin aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) 1, 22 päivän primaarirokotusohjelman jälkeen.

Tiedot kolmannelta rokoteannoksesta (tehoste), joka annettiin 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä rokoteannoksesta, ovat vähäisiä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### Pediatriset potilaat

Foclivia-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisillä ei ole vielä varmistettu. 6 kuukauden – 18 vuoden ikäisistä tutkimuspotilaista tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole tietoja käytettävissä.

#### Antotapa

Suojarokote tulee antaa lihaksensisäisenä injektiona hartialihakseen tai reiden etu-ulkosyrjään (lihassmassan määrän mukaan).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Aiemmin esiintynyt anafylaktinen (ts. hengenvaarallinen) reaktio jollekin tämän rokotteen aineosalle tai rokotteen sisältämille hivenjäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiinisulfaatti, neomysiinisulfaatti, formaldehydi, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyliammonium)bromidi).

Pandemian yhteydessä tämän rokotteen antaminen voi kuitenkin olla asianmukaista aiemmasta anafylaksiasta huolimatta edellyttäen, että elvytysvälineet ovat tarvittaessa välittömästi käytettävissä. Ks. kohta 4.4.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Tämä rokote tulee antaa varoen henkilöille, joilla tiedetään olevan yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle tai jäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiinisulfaatti, neomysiinisulfaatti, formaldehydi, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyliammonium)bromidi).

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden käytön yhteydessä, saatavilla on aina oltava asianmukainen hoitoväline ja valvonta rokotuksesta johtuvan harvinaisen anafylaktisen reaktion varalle.

Mikäli pandemian yhteydessä on mahdollista, kuumesairaalla potilaalla suojarokotuksen antamista tulee lykätä siihen asti kunnes kuume on hävinnyt.

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti. Foclivia-rokotteen annosta ihon alle ei ole tietoja. Hoitoalan ammattilaisten on punnittava rokotteen annon hyödyt ja mahdolliset riskit, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin verenvuotohäiriö, jonka vuoksi lihakseen annettava injektio on vasta-aiheinen, elleivät mahdolliset hyödyt ole verenvuotoriskiä suuremmat.

#### Suojaus influenssaa vastaan

Influenssa A:lle (H5N1) ei ole olemassa immuniteettia osoittavaa suojauskorrelaattia.

Kaikille rokotetuille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta. Lisäksi vasta-ainevaste voi olla riittämätön suojan tuottamiseksi, jos potilaalla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressio.

Jonkin verran ristireaktiivista immuniteettia on havaittu muiden haarojen kuin rokotekannan haaran H5N1-virusia vastaan. Ei kuitenkaan tiedetä, kuinka suuressa määrin suoja voidaan saada aikaan muiden haarojen H5N1-kantoja vastaan (ks. kohta 5.1).

Koska toisen rokoteannoksen antamista suositellaan, on syytä huomata, että Foclivia-valmisteeseen ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden keskinäistä vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

Potilailla, jotka on rokotettu Foclivia-valmisteeseen kaltaisella MF59.1-adjuvanttia sisältävällä H1N1-pandemiarokotteella nimeltä Focetria, on raportoitu kouristuksia, joihin on voinut liittyä kuumetta, mutta Foclivia-valmisteeseen käytöstä vastaavia tietoja ei ole saatavilla.

Suurin osa kuume-kouristustapauksista ilmeni pediatriisilla potilailla. Joitakin tapauksia havaittiin potilailla, joilla oli aiemmin ollut epilepsiaa. Epilepsiapotilaisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja lääkärin on ilmoitettava potilaille (tai potilaan vanhemmille) kouristusten mahdollisuudesta. (ks. kohta 4.8).

Synkopeeta (pyörtyminen) voi ilmetä minkä tahansa rokotuksen aikana, tai jopa ennen rokotusta, psykoogeenisenä reaktiona injektioon. Siihen saattaa liittyä useita neurologisia merkkejä, kuten hetkellisiä näköhäiriöitä, parestesiaa ja toonis-kloonisia raajaliikkeitä toipumisen aikana. On tärkeää noudattaa oikeita menettelytapoja pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Foclivia voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa ja tällöin immunisaatio on tehtävä antamalla injektiot eri raajoihin.

Tietoja Foclivia-rokotteeseen samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kuin adjuvanttoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa ei ole. Mikäli rokotteeseen samanaikaisesti toisen rokotteeseen kanssa harkitaan, suojarokotus tulee antaa eri raajaan. Haittavaikutukset saattavat voimistua.

Samanaikainen immunosuppressanttihoito saattaa heikentää immunologista vastetta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tiedot naisista, jotka ovat tulleet raskaaksi MF59C.1-adjuvanttia sisältävien Foclivia- tai muiden pandeemisten rokotteiden kliinisten tutkimusten aikana olivat vähäisiä ja siten riittämättömiä jotta niistä olisi saatu tietoja rokotteeseen raskauden aikana liittyvistä riskeistä.

On kuitenkin arvioitu, että vuoden 2009 H1N1-pandemian aikana yli 90 000 naista rokotettiin raskauden aikana Focetria-rokotteella (Foclivia-rokotteeseen kaltaisen H1N1-pandemiarokote). Focetria sisältää saman määrän MF59C.1-adjuvanttia kuin Foclivia. Markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ja interventiotutkimus eivät osoita Focetria-rokotteeseen käytössä olevan suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia raskauteen. Lisäksi kaksi laajaa havainnoivaa tutkimusta, joiden tarkoitus oli arvioida Focetria-rokotteeseen käytön turvallisuutta raskauden aikana, eivät osoittaneet raskaudenaikaisen diabeteksen, pre-eklampsian, keskenmenojen, kuolleena syntyneisyyden, alhaisen syntymäpainon, keskossuuden, neonataalikuolemien tai synnynnäisten epämuodostumien suurempaa määrää lähes 10 000 rokotetulla, raskaana olevalla naisella ja heidän jälkeläisillään, kun heitä verrattiin rokottamattomiin verrokkeihin.

Terveydenhuollon ammattilaisten on arvioitava hyötyjä ja mahdollisia riskejä, jotka liittyvät Foclivia-rokotteeseen antamiseen raskaana oleville naisille ja otettava huomioon viralliset suositukset.

##### Imetys

Foclivia-valmisteeseen käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja. Mahdolliset hyödyt ja riskit äidille ja lapselle on arvioitava ennen Foclivia-rokotteeseen antamista.

### Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole. Naaraskaniineilla tehdyissä kokeissa ei havaittu Foclivia-valmisteeseen liittyvää lisääntymis- eikä kehitystoksisuutta. Urosten hedelmällisyyttä ei ole arvioitu eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

- Kliiniset tutkimukset

#### Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja iäkkäillä (yli 18-vuotiailla) ilmenneet haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmaantuvuutta on arvioitu terveillä tutkimushenkilöillä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 4 300 aikuista ja iäkästä henkilöä, jotka saivat H5N1-rokotetta, johon on yhdistetty MF59C.1-adjuvantti (vähintään 7,5 µg hemagglutiniinia (HA)). Tämä rokote sisältää joko A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa. Tutkituista 3 872 oli 18–60-vuotiaita, 365 oli 61–70-vuotiaita ja 89 oli yli 70-vuotiaita. Joko A/turkey/Turkey/1/2005- tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävillä H5N1-rokotteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilit ovat keskenään vertailukelpoisia (ks. kohta 5.1). Adjuvantoiduilla, H5N3- tai H9N2-kantaa sisältävillä rokotteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten, joihin osallistui 80 henkilöä, tulokset olivat keskenään vertailukelpoisia.

Kaikissa tutkimuksissa yhdenmukainen suuntaus oli, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitiin vähemmän ennakoituja paikallisia haittavaikutuksia kuin ensimmäisen jälkeen.

Antigeeniannoksesta riippumatta lähes kaikki ennakoitujen systeemisten haittavaikutukset raportoitiin rokotuspäivänä (päivä 1) tai kolmen sitä seuraavan päivän aikana.

Tiedot tehosteannoksen turvallisuudesta rajoittuvat kolmeen MF59C.1:lla adjuvantoidulla H5N1-rokotteella tehtyyn tutkimukseen, joissa rokote sisälsi A/Vietnam/1194/2004-kantaa (V87P1, V87P2) tai A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa (V87P1E1). Näihin tutkimuksiin osallistui 116 aikuista (18-60-vuotiaita) ja 56 iäkästä (≥ 61-vuotiaita). Ennakoitujen haittavaikutusten ei raportoitu lisääntyneen, kun tehosteannos annettiin 6 tai 18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Reaktioiden raportoitiin lisääntyneen aikuisilla hieman, kun tehosteannos annettiin yli 18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Iäkkäillä raportoidut ennakoitujen haittavaikutukset lisääntyivät kolmannen tehosteannoksen jälkeen vain toiseen annokseen verrattuna.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) olivat samankaltaiset ja ne on lueteltu seuraavien MedDra-esiintymistiheyksien ja elinjärjestelmäluokkien mukaisesti:  
hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000).

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
<b>Hermosto</b>	Päänsärky		

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudosis		Hikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihaskipu	Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, väsymys, vilunväristykset, huonovointisuus	Pistoskohdan mustelma, kuume	Anafylaksia

Suurin osa näistä reaktioista häviää yleensä 1–2 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Erityisryhmille tehdyt kliiniset tutkimukset

Erityisryhmillä ilmeneviä haittavaikutuksia on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, V87\_25 ja V87\_26, joihin osallistui aikuisia (18-60-vuotiaita) ja iäkkäitä (≥ 61-vuotiaita) henkilöitä, jotka olivat joko terveitä tai joilla oli jokin perussairaus tai -sairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia.

	MF59C.1:llä adjuvantoitu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -rokote							
	Tutkimus V87_25				Tutkimus V87_26			
	Potilaat, joilla oli sairaus		Terveet		Immuunivajeopotilaat		Terveet	
	Aikuiset (20-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) *	Aikuiset (19-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-79-vuotiaat) *	Aikuiset (20-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) *	Aikuiset (18-59-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-91-vuotiaat) *
Tutkimushenkilöiden lkm	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*tutkimukseen osallistuneen populaation ikäjakauma

Molemmissa tutkimuksissa V87\_25 ja V87\_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmisteen turvallisuus terveillä aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä oli yhdenmukainen edellisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen kanssa. 18-60-vuotialta immuunivajeopotilailta ilmoitettiin kuitenkin hieman lukumäärällisesti enemmän pahoinvointia (13,0 %). Lisäksi sekä aikuisilta että iäkkäiltä tutkimushenkilöiltä, jotka olivat immuunipuutteisia tai joilla oli perussairauksia, ilmoitettiin lukumäärällisesti enemmän nivelkipua (enintään 23,3 %).

Lisäksi näissä kahdessa tutkimuksessa kerättiin seuraavia ennakoituja haittavaikutuksia ja niitä raportoitiin esiintyneen seuraavin tiheyksin H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmistetta iästä tai terveydentilasta riippumatta saaneilla tutkimuspotilailla: ripuli (enintään 11,9 %), ruokahaluttomuus (enintään 10,9 %) ja oksentelu (enintään 1,7 %). Molemmissa tutkimuksissa potilailla, joilla oli perussairauksia ja immunosuppressiivisia sairauksia, raportoitiin esiintyneen enemmän ripulia, ruokahaluttomuutta ja oksentelua verrattuna terveisiin henkilöihin.

6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet  
haittavaikutukset

Kliininen tutkimus (tutkimus V87P6) toteutettiin H5N1 A/Vietnam/1194/2004-rokotteella yhdistettynä MF59C.1-adjuvanttiin (N = 334) verrattuna kausi-influenssarokotteeseen (N = 137).

Reaktogeenisuus oli iästä riippumatta suurempaa ensimmäisen annoksen jälkeen kuin toisen rokotuksen. Reaktogeenisuus kolmannen annoksen jälkeen, joka annettiin 12 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta, oli suurempi kuin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. Paikallisia haittavaikutuksia raportoineiden prosentuaalinen määrä oli suurempi vanhemmissa ikäluokissa, mikä johtui pääasiassa isommasta määrästä kipua koskevia raportteja. Pikkulapsilla yleisimmin raportoituja ennakoituja paikallisia haittavaikutuksia olivat ihon punoitus ja arkuus; yleisimmin raportoituja ennakoituja systeemisiä haittavaikutuksia olivat ärtyneisyys ja epätavallinen itku. Vanhemmilla lapsilla ja nuorilla yleisimmin raportoitu ennakoitu paikallinen haittavaikutus oli kipu; yleisimmin raportoituja ennakoituja systeemisiä haittavaikutuksia olivat väsymys ja päänsärky. Kuumeen yleisyys minkä tahansa annoksen jälkeen oli kaikissa ikäryhmissä korkeintaan 6 %.

	<b>Tutkimus V87P6 MF59C.1:lla adjuvantoitu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 - rokote</b>		
	<b>Ensimmäinen annos</b>	<b>Toinen annos (21 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen)</b>	<b>Kolmas annos (12 kuukautta toisen annoksen jälkeen)</b>
<b>Pikkulapset (6–35 kuukautta)</b>	<b>N = 145</b>	<b>N = 138</b>	<b>N = 124</b>
Kaikki haittavaikutukset	76 %	68 %	80 %
Paikalliset	47 %	46 %	60 %
Systeemiset	59 %	51 %	54 %
Kuume $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	0 %	0 %	0 %
Muut haittatapahtumat	54 %	49 %	35 %
<b>Lapset (3–8 vuotta)</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 85</b>
Kaikki haittavaikutukset	72 %	68 %	79 %
Paikalliset	66 %	58 %	74 %
Systeemiset	32 %	33 %	45 %
Kuume $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	4 %	2 %	6 %
Muut haittatapahtumat	36 %	31 %	19 %
<b>Nuoret (9–17 vuotta)</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 83</b>
Kaikki haittavaikutukset	91 %	82 %	89 %
Paikalliset	81 %	70 %	81 %
Systeemiset	69 %	52 %	69 %
Kuume $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	0 %	1 %	2 %
Muut haittatapahtumat	30 %	27 %	22 %

Focetria (Foclivia-rokotteen kaltainen MF59.1:llä adjuvantoitu H1N1-pandemiarokote).

Focetria H1N1v-rokotuksen jälkeisellä viikolla ilmoitetut hättavaikutukset 77:llä 3–8-vuotiaalla lapsella ja 80:lla 9–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella, jotka saivat 7,5 µg:n valmistetta:

	<i>Injektio 1</i>	<i>Injektio 2</i>
<b>Lapset (3–8-vuotiaat)</b>	<b>N = 77</b>	<b>N = 75</b>
<i>Mikä tahansa hättavaikutus</i>	74 %	69 %
<i>Paikallinen</i>	62 %	56 %
<i>Systeeminen</i>	39 %	35 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	4 %	1 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	0 %	1 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	0 %	0 %
<i>Muu hättavaikutus</i>	14 %	17 %
<b>Nuoret (9–17-vuotiaat)</b>	<b>N = 80</b>	<b>N = 79</b>
<i>Mikä tahansa hättavaikutus</i>	79 %	66 %
<i>Paikallinen</i>	70 %	58 %
<i>Systeeminen</i>	45 %	30 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	3 %	1 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	0 %	0 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	0 %	0 %
<i>Muu hättavaikutus</i>	13 %	10 %

Tiedot 3–17-vuotiaista lapsista ja nuorista osoittavat lievää reaktogeenisuuden vähenemistä toisen annoksen jälkeen ilman kuumetapausten määrän nousua.

Hyvin yleiset 3–17-vuotiaalla lapsilla ja nuorilla ilmoitetut hättavaikutukset:  
Kipu, induraatio ja eryteema, huonovointisuus, lihaskipu, päänsärky ja väsymys.

Focetria H1N1v-rokotuksen jälkeisellä viikolla ilmoitetut hättavaikutukset 73:llä 6–11 kuukauden ikäisellä imeväisellä ja 73:lla 12–35 kuukauden ikäisellä pikkulapsella, jotka saivat 7,5 µg:n valmistetta:

	<i>Injektio 1</i>	<i>Injektio 2</i>
<b>Imeväiset (6–11 kuukauden ikäiset)</b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 68</b>
<i>Mikä tahansa hättavaikutus</i>	79 %	65 %
<i>Paikallinen</i>	44 %	26 %
<i>Systeeminen</i>	70 %	56 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	11 %	9 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	3 %	4 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	0 %	0 %
<i>Muu hättavaikutus</i>	32 %	31 %
<b>Pikkulapset (12–35 kuukauden ikäiset)</b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 71</b>
<i>Mikä tahansa hättavaikutus</i>	70 %	71 %
<i>Paikallinen</i>	51 %	49 %
<i>Systeeminen</i>	60 %	49 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	10 %	11 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	4 %	1 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	1 %	0 %
<i>Muu hättavaikutus</i>	21 %	24 %

Tiedot 6–35 kuukauden ikäisistä imeväisistä ja pikkulapsista osoittavat lievää reaktogeenisuuden vähenemistä toisen annoksen jälkeen ilman kuumetapausten määrän nousua.

Hyvin yleiset 146:lla 6–35 kuukauden ikäisellä imeväisellä ja pikkulapsella ilmoitetut hättavaikutukset:



Arkuus, eryteema, ärtyneisyys, epätavallinen itku, uneliaisuus, ripuli, oksentaminen ja ruokailutottumusten muutos. Induraatio ja ekkymoosi olivat hyvin yleisiä haittavaikutuksia pikkulapsilla, mutta harvinaisempia imeväisillä.

- Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Foclivia-valmisteesta ei ole saatavilla markkinoille tulon jälkeistä tietoa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen Focetria-rokotteella (samanlainen H1N1-pandemiarokote kuin Foclivia), joka sisältää saman määrän MF59C.1 -adjuvanttia kuin Foclivia, ja joka on hyväksytty käytettäväksi yli 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, aikuisilla ja iäkkäillä:

Veri ja imukudos

Lymfadenopatia.

Immuunijärjestelmä

Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien dyspnea, bronkospasmi, kurkunpään edeema, joka johtaa harvinaisissa tapauksissa sokkiin, angioedeema.

Hermosto

Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen. Neurologiset häiriöt, kuten neuralgia, parestesiat, kouristukset ja neuriitti.

Sydän

Palpitaatio, takykardia.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä.

Ruoansulatuselimistö

Maha- ja suolistohäiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja ripuli.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, urtikaria tai määrittelemätön ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Astenia.

Seuraavia haittatapahtumia on lisäksi raportoitu kaikilla ikäryhmillä kausittaisten adjuvantoimattomien trivalenttien rokotteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä MF59-adjuvanttia sisältävän trivalentin kausittaisen influenssaa vastaan annettavan komponenttirokotteen osalta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäille vähintään 65-vuotiaille henkilöille:

Veri ja imukudos

Trombosytopenia (joissakin tapauksissa peruuntuva verihiutalemäärä alle 5000/mm<sup>3</sup>).

Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä.

Verisuonisto

Vaskuliitti, johon saattaa liittyä ohimeneviä munuaisoireita.

Iho ja ihonalainen kudος  
Erythema multiforme.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yli yhden viikon ajan kestävä laaja turvotus raajassa, johon rokote on pistetty; selluliitin kaltainen reaktio antopaikassa (joissakin tapauksissa yli 10 cm:n alueelle ulottuva turvotus, kipu ja punoitus, joka kestää yli 1 viikon).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Pandemiavalmiusrokotteet sisältävät influenssa-antigeenejä, jotka poikkeavat ajankohtaisesti esiintyvien influenssavirusten antigeeneistä. Näitä antigeenejä voidaan pitää ”uusina” antigeeneinä ja ne simuloivat tilanteen, jossa rokotteen kohderyhmä on immunologisesti naiivi. Pandemiavalmiusrokotteella saadut tiedot tukevat pandemiarokotteelle todennäköisesti käytettävää rokotusstrategiaa: pandemiavalmiusrokotteilla saatu kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskeva tieto on olennaista pandemiarokotteille.

Immuunivaste MF59C.1-adjvanttiin yhdistetylle H5N1-rokotteelle, joka sisältää A/Vietnam/1194/2004 - tai A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa.

#### Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Vaiheen II kliiniseen tutkimukseen (V87P1), joka toteutettiin MF59C.1:llä adjuvantoidulla A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävällä H5N1-rokotteella, osallistui 312 tervettä aikuista. 156 tutkimuspotilaalle annettiin kaksi rokoteannosta, jotka sisälsivät 7,5 µg hemagglutiniini (HA)/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 149 tutkimushenkilöllä.

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (V87P13) osallistui 2 693 aikuista tutkimushenkilöä, joista 2 566 sai kaksi annosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/Vietnam/1194/2004 rokotetta, joka sisältää 7,5 µg HA/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin tutkimushenkilöiden osajoukossa (N = 197).

Kolmannessa kliinisessä tutkimuksessa (V87P11) 194 aikuista tutkimushenkilöä sai kaksi annosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -rokotetta, joka sisältää 7,5 µg HA/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 182 tutkimushenkilöllä.

Aikuisilla serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\*

H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-kannan

anti-HA-vasta-aineelle yksittäisellä radiaalisella hemolyysestillä (SRH- testillä) mitattuna olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 149	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 197	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=182
Serosuojaluku (95 % CI)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Serokonversioluku (95 % CI)**	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 69	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 128	-
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Serosuojaluku (95 % CI)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	-
Serokonversioluku (95 % CI)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	-
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

\* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup> tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm<sup>2</sup>) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n geometristen suhteiden keskiarvot (GMR)

Mikroneutralisaatiotestillä (MN) määritetty serosuojaluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa (tutkimukset V87P1 ja V87P13) vastaan oli 67 % (60–74) – 85 % (78–90) ja serokonversioluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 65 % (58–72) – 83 % (77–89). Mikroneutralisaatiotestillä määritetty immuunivaste rokotukselle on samansuuntainen kuin SRH:n määrittämisessä saadut tulokset.

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralisaatiotestillä (MN) mitattu serosuojaluku homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan oli 85 % (79–90) ja serokonversioluku oli 93 % (89–96). MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Vasta-aineiden säilyminen primaarirokotusten jälkeen määritettiin tässä potilasjoukossa hemagglutinaation inhibitio –menetelmällä (HI), SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä. Päivän 202 vasta-ainepitoisuudet olivat pienentyneet 20–50 % aikaisemmista pitoisuuksista verrattuna 43 päivää primaarirokotusohjelman jälkeen saavutettuihin vasta-ainepitoisuuksiin.

#### Iäkkäät (≥ 61-vuotiaat)

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 61-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkimushenkilöillä (pieni osa tutkimushenkilöistä oli yli 70-vuotiaita; N = 123) SRH:n määrittämisessä mitattu serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* MF59C.1:llä adjuvantoidun H5N1-rokotteen (A/Vietnam/1194/2004- ja A/turkey/Turkey/1/2005-kannan) anti-HA-vasta-aineelle olivat seuraavat:

Anti-HA vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 84 <sup>a</sup>	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 210 <sup>b</sup>	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 132 <sup>c</sup>
Serosuojaluku (95 % CI)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 66	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 143
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Serosuojaluku (95 % CI)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

<sup>a</sup> 62-88-vuotiaita; <sup>b</sup> 61-68-vuotiaita; <sup>c</sup> 61-89-vuotiaita

\* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup> tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm<sup>2</sup>) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seroposiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n GMR:t

Mikroneutralisaatiotestillä määritetty serosuojaluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan (tutkimukset V87P1 ja V87P13) oli 57 % (50–64) – 79 % (68–87) ja serokonversioluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 55 % (48–62) – 58 % (47–69). Mikroneutralisaatiotestin tulokset, jotka olivat samankaltaisia kuin SRH:n määrittystulokset, osoittivat iäkkäiden potilasjoukossa vahvan immuunivasteen rokotussarjan antamisen jälkeen.

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralisaatiotestillä (MN) mitattu serosuojaluku homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan oli 68 % (59–75) ja serokonversioluku oli 81 % (74–87). MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Hemagglutinaation inhibitio -menetelmällä, SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä määritetty vasta-aineiden säilyminen primaarirokotusohjelman jälkeen pienentyi tässä potilasjoukossa 50 %:sta 20 %:iin rokotuksen jälkeisestä tasosta päivänä 202 verrattuna päivään 43 primaarirokotusohjelman jälkeen hemagglutinaation inhibitio -menetelmällä, SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä määritettynä. Enintään 50 %:lla (N = 33) iäkkäistä 62-88-vuotiaista henkilöistä, jotka olivat saaneet immunisaation MF59C.1:llä adjuvantoidulla, A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävällä H5N1-rokotteella tutkimuksessa V87P1, oli serosuoja kuusi kuukautta rokotuksen jälkeen.

Kolmas (tehoste) annos H5N1-rokotetta yhdessä MF59C.1:n kanssa annettiin kuusi kuukautta primaarirokotusohjelman jälkeen. Tulokset on osoitettu SRH:n määrittelyksellä.

SRH:n määrittelyksessä todettu serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat seuraavat:

	Tutkimuksen V87P1 aikuiset, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimuksen V87P2 aikuiset, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimuksen V87P1 iäkkäät, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Serosuojaluku (95 % CI)*	89 % (79–95)	85 % (55-98)	84 % (69–94)
Serokonversioluku (95 % CI)**	83 % (72–91)	69 % (39-91)	63 % (46–78)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46–7,66)

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seroposiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n GMR:t

- Aikuisia ja iäkkäitä henkilöitä koskevat supportiiviset tiedot

Kahdessa annoshakututkimuksessa 80 aikuista sai adjuvantoidun pandemiavalmiusrokotteen (H5N3 tai H9N2). Kaksi annosta H5N3 (A/Duck/Singapore/97) -kantaa sisältävää rokotetta annettiin kolmena eri annostuksena (7,5; 15 ja 30  $\mu\text{g}$  HA/annos) kolmen viikon välein.

Seeruminäytteitä verrattiin alkuperäiseen H5N3:een ja myös useisiin H5N1-isolaatteihin.

SRH:n määrittelyssä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 100 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 100 % serokonversion kahden 7,5  $\mu\text{g}$ :n injektion jälkeen. Adjuvantoidun rokotteen todettiin myös indusoivan vasta-aineita, jotka muodostivat ristisuojaan vuonna 2003 ja 2004 eristettyjä H5N1-kantoja vastaan, mikä osoittaa tiettyä antigeenistä siirtymää alkuperäisiin kantoihin verrattuna.

Kaksi annosta H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) -kantaa sisältävää rokotetta annettiin neljänä eri annostuksena (3,75; 7,5; 15 ja 30  $\mu\text{g}$  HA/annos) neljän viikon välein. HI-määrittelyssä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 92 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 75 % serokonversion kahden 7,5  $\mu\text{g}$ :n injektion jälkeen.

### Ristireaktiivisuus

*H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa ja A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan*

#### Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Sekä toisen että kolmannen rokotuksen jälkeen havaittiin jonkin verran heterologista immuunivastetta H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 -kantaa (NIBRG23; haara 2.2.1) ja H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2 kantoja vastaan.

Toisen annoksen jälkeen 1860-vuotiaiden aikuisten serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=70	Tutkimus A/Vietnam/1194/2004 V87P12 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=60	Tutkimus V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=30	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197
SRH	Serosuojaluku (95 % CI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	NA†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Serosuojaluku (95 % CI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonversioluku (95 % CI)°	NA†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n GMR:t

† Tutkimuksessa V87P1: lähtötilanteessa ei testattu

° mitattu HI-testillä  $\geq 40$

°° HI:n GMR:t

Edellä olevassa taulukossa esitettyjen kliinisten tutkimusten V87P12, V87P3 ja V87P13 MN-tulokset osoittivat, että serosuojaluku A/turkey/Turkey/2005-kantaa vastaan oli 10 % (2-27) - 39 % (32-46) ja serokonversioluku oli 10 % (2-27) - 36 % (29-43). MN-tulokset osoittivat GMR:n A/turkey/Turkey/2005-kantaa vastaan olevan 1,59–2,95.

#### Iäkkäät ( $\geq 61$ -vuotiaat)

Toisen annoksen jälkeen iäkkäiden  $\geq 61$ -vuotiaiden aikuisten serosuojaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversio-kerroin\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/05/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=37	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=207
SRH	Serosuojaluku (95 % CI)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Serokonversioluku (95 % CI)*	NA***	48 % (41-55)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Serosuojaluku (95 % CI)°	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Serokonversioluku (95 % CI)°	NA***	19 % (14-25)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

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

\*\* SRH:n GMR:t

° mitattu HI-testillä  $\geq 40$

°° HI:n GMR:t

\*\*\* SRH:n GMR:t

Edellä olevassa taulukossa esitettyjen kliinisten tutkimusten MN-tulokset osoittivat, että serosuojaluku A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan oli 11 % (3-25) (tutkimus V87P1) - 30 % (24-37) (tutkimus V87P13) ja serokonversioluku oli 25 % (19-31) tutkimuksessa V87P13. Tutkimuksen V87P13 MN-tulokset osoittivat GMR:n A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan olevan 2.01 (1,78-2,26).

*A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste  
A/Indonesia/5/2005-kantaa ja A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan*

Tutkimuksessa V87P11 havaittiin toisen rokotuksen jälkeen heterologinen immuunivaste A/Indonesia/5/2005kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 2.2.1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2.1 kantoja vastaan.

Toisen rokotuksen jälkeen aikuisten (18-60-vuotiaiden) ja iäkkäiden ( $\geq 61$ -vuotiaiden) serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kannan ja A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineille olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine		V87P11 aikuiset (18-60-vuotiaat) N=186		V87P11 iäkkäät ( $\geq 61$ -89-vuotiaat) <sup>a</sup> N=142	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Serosuojaluku (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serosuojaluku (95 % CI) <sup>o</sup>	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversioluku (95 % CI) <sup>o</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) <sup>oo</sup>	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

<sup>a</sup> tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti SRH-alue  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n GMR:t

<sup>o</sup> mitattu HI-testillä  $\geq 40$

<sup>oo</sup> HI:n GMR:t

A/Indonesia/5/2005-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojaluvun olevan aikuisilla (18-60-vuotiailla) 38 % (31-45) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) 14 % (8-20), serokonversioluvun olevan aikuisilla 58 % (50-65) ja iäkkäillä 30 % (23-38) ja lisäksi GMR:n olevan aikuisilla 4,67 (3,95-5,56) ja iäkkäillä 2,19 (1,86-2,58).

A/Vietnam/1194/2004-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojaluvun olevan aikuisilla (18-60-vuotiailla) 10 % (6-16) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) 6 % (3-11), serokonversioluvun olevan aikuisilla 19 % (13-25) ja iäkkäillä 7 % (4-13) ja GMR:n olevan aikuisilla 1,86 (1,63-2,12) ja iäkkäillä 1,33 (1,17-1,51).

### Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti:

Kerta-annos MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 -rokotetta yhdistettynä MF59C.1-adjuvanttiin A/Vietnam/1194/2004 -rokotetta tuotti voimakkaan ja nopean serologisen vasteen henkilöille, jotka olivat 6-8 vuotta aikaisemmin saaneet kaksi annosta toista rokotetta, jossa oli sama koostumus mutta kantana H5N3.

Vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa (V87P3) aikuisille 18-65-vuotiaille, jotka olivat 6-8 vuotta aiemmin saaneet 2 annosta MF59-adjuvanttia sisältävää H5N3-rokotetta /A/Duck/Singapore/97, annettiin kaksi tehosteannosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotetta. SRH-tulokset ensimmäisen annoksen jälkeen (mikä jäljittelee prepandeemista peruserokotussarjaa ja yhtä heterologista tehosteannosta) osoittivat serosuojaaluvun ja serokonversioluvun olevan 100 % (74-100) ja nousun SRH-alueella olevan 18-kertainen (GMR).

### Vaihtoehtoiset rokoteohjelmat:

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin neljää eri rokotusohjelmaa 240 iältään 18–60-vuotiaalla aikuisella. Toisen annoksen ajankohta oli joko 1, 2, 3 tai 6 viikkoa MF59C.1:llä adjuvantoidun H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotteen ensimmäisen annoksen jälkeen. Kaikissa rokotusohjelmaryhmissä saavutettiin SRH-testillä mitattuna korkeat vasta-ainepitoisuudet kolmen viikon kuluttua toisesta rokotuksesta. SRH-serosuojaaluvut vaihtelivat välillä 86-98 %, serokonversioluvut välillä 64-90 % ja GMR vaihteli välillä 2,92-4,57. Immuunivaste oli heikoin ryhmässä, jossa toinen annos annettiin viikon kuluttua, ja voimakkaampi ryhmässä, joissa antoväli oli pidempi.

### Henkilöt, joilla oli perussairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia:

H5N1-valmisteen (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeenisuutta aikuisilla (18-60-vuotiaat) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiaat) potilailla, joilla on perussairauksia (tutkimus V87\_25) tai immunosuppressiivisia sairauksia (kyseessä pääasiassa HIV-infektiopotilaat) (tutkimus V87\_26) arvioitiin verrattuna terveisiin aikuisiin (18-60-vuotiaat) ja iäkkäisiin ( $\geq 61$ -vuotiaat) kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailuvalmisteena käytettiin trivalenttia inaktivoitua MF59-adjuvanttia sisältävää kausi-influenssaan käytettävää komponenttirokotetta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla henkilöillä). Tutkimuspotilaista 96 oli yli 70-vuotiaita tutkimuksessa V87\_25 ja tutkimuksessa 87\_26 vastaavasti 67 tutkimuspotilasta oli yli 70-vuotiaita. Molemmista tutkimuksista H5N1-valmisteen A/turkey/Turkey/1/2005, immunogeenisuus osoitettiin HI-, SRH- ja MN-määrittelyillä sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen.

Keskimääräinen geometrinen alue\*, serosuojaaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä 21 vuorokautta toisen annoksen jälkeen mitattuna seuraavat:

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20- 60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (19- 60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-79-vuotiaat) <sup>a</sup>
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Potilaat, joilla oli sairaus N=140	Terveet N=57	Potilaat, joilla oli sairaus N=143	Terveet N=57
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)
Serosuojaaluku (95 % CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)



Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20- 60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (19- 60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-79-vuotiaat) <sup>a</sup>
Serokonversioluku (95 % CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Tutkimus V87_26				
	Aikuiset (20- 60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (18-59-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-91-vuotiaat) <sup>a</sup>
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Immuuni- puutteiset N=143	Terveet N=57	Immuuni- puutteiset N=139	Terveet N=62
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (18,89–30,26)
Serosuojaluku (95 % CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversioluku (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

\* mitattu SRH-testillä: SRH-alue  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, serokonversio: SRH-alue  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> henkilöillä, joilla lähtötilanteen SRH-alue  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> tai SRH-alueen suureneminen vähintään 50 % henkilöillä, joilla SRH-alue  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* SRH:n GMR:t

Näiden kahden kliinisen tutkimuksen HI-tuloksissa arvot olivat alhaisempia kuin aiemmissa tutkimuksissa raportoidut arvot. Serokonversioluvut homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan vaihtelivat terveillä aikuisilla välillä 37,50-43,10 % ja aikuisilla, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, vastaavasti välillä 19,18-26,47 %. Terveillä iäkkäillä henkilöillä serokonversioluvut vaihtelivat välillä 21,43-30,6 % ja iäkkäillä henkilöillä, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, välillä 24,49-27,86 %. Samanlaisia trendejä havaittiin serosuojalukujen osalta molemmissa tutkimuksissa.

MN-luvut homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan osoittavat serokonversioluvun olevan terveillä aikuisilla 66,67 % ja aikuisilla, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, vastaavasti välillä 33,57-54,14 % Terveillä iäkkäillä henkilöillä serokonversioluvut vaihtelivat välillä 24,39-29,03 % ja iäkkäillä henkilöillä, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, välillä 31,65-39,42 %. Samanlaisia trendejä havaittiin serosuojalukujen osalta molemmissa tutkimuksissa.

Sekä tutkimuksessa V87\_25 että tutkimuksessa V87\_26 todetut vasta-aineiden alemmat pitoisuudet (mitattuina HI-, SRH- ja MN-testeillä) ja alentuneet serosuojaluvut aikuisilla ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) henkilöillä, joilla oli perussairaus tai immunosuppressiivinen sairaus, viittaavat siihen, että H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei välttämättä saa näillä henkilöillä aikaan samantasoista suojaa A/H5N1-kantaa vastaan kuin terveillä aikuisilla (ks. kohta 4.4). Näistä tutkimuksista saatiin vain vähän immunogeenisuustietoja henkilöiltä, joilla oli joitakin perussairauksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminta, ääreisverisuonisairaus) ja immunosuppressiivisia sairauksia (erityisesti elinsiirteiden saajat, syöpähoitoa parhaillaan saavat potilaat). Näissä tutkimuksissa myös terveillä iäkkäillä henkilöillä mitattiin pienempiä vasta-ainepitoisuuksia ja pienempiä serosuojalukuja homologista H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa vastaan verrattuna terveisiin aikuisiin, vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat riittävien immunogeenisten vasteiden induktion H5N1-kantoja vastaan (katso edeltä iäkkäitä koskevia tietoja).

- Saatavilla olevat pediatrien potilaiden tutkimustiedot

Kliiniseen tutkimukseen (V87P6), joka toteutettiin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotteella yhdistettynä MF59C.1-adjvanttiin, osallistui 471 lasta, jotka olivat iältään 6 kuukaudesta 17 vuoteen. Tutkimuksessa annettiin kaksi 7,5 µg annosta kolmen viikon välein ja kolmas annos 12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Kaikki ikäryhmät (so. 6–35 kuukautta, 3–8 vuotta ja 9–17 vuotta) saavuttivat kolme viikkoa toisen rokotuksen jälkeen (päivänä 43) korkeat vasta-ainepitoisuudet A/Vietnam/1194/2004-kannalle SRH:n ja hemagglutinaation inhibition määrittelyllä mitattuna, ks. seuraava taulukko. Tässä tutkimuksessa ei havaittu rokotukseen liittyneitä vakavia haittatapahtumia.

		<b>Pikkulapset (6–35 kuukautta)</b>	<b>Lapset (3–8 vuotta)</b>	<b>Nuoret (9–17 vuotta)</b>
		<b>N = 134</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 89</b>
HI	Serosuojaluku (95 % CI) Päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) Päivä 43 – päivä 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	Serokonversioluku (95 % CI) Päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
		<b>N = 133</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 90</b>
SRH	Serosuojaluku (95 % CI) Päivä 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) Päivä 43 – päivä 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	Serokonversioluku (95 % CI) Päivä 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)

Mikroneutralisaatiotestien tulokset A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan osoittivat serosuojaluvun olevan 99 % (95 % CI: 94–100), serokonversioluvun 97 % (95 % CI: 91–99) – 99 % (95 % CI: 96–100) ja geometrinen suhteiden keskiarvon (GMR) 29 (95 % CI: 25–35) – 50 (95 % CI: 44–58).

#### Focetria H1N1v:n immunogeenisuustulokset (tutkimus V111\_03):

Tutkimukseen osallistui 70 9–17-vuotiasta lasta ja nuorta, 60 3–8-vuotiasta lasta, 58 12–35 kuukauden ikäistä lasta ja 49 6–11-kuukauden ikäistä imeväistä, joille annettiin kaksi 7,5 µg:n Focetria-annosta. HI-määrittelyllä mitattu serosuojaluku ja serokonversioluku ja serokonversiokerroin ilmaistuna HI:n geometrisena keskiarvona H1N1:n anti-HA-vasta-aineelle arvioitiin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. CHMP:n aikuisille (18–60-vuotiaille) määrittelemät immunogeenisuuskriteerit täyttyivät sekä 1. että 2. annoksen jälkeen kaikissa yllä mainituissa ikäryhmissä (sekä perusjoukossa että lähtötilanteessa seronegatiivisina olleiden alajoukossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Foclivia-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrien potilasryhmän aktiivisessa immunisaatiossa A-tyypin influenssaviruksen H5N1-alatyypin vastaan. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetön.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot Foclivia-valmisteesta ja MF59C.1-adjuvanttia sisältävästä kausi-influenssarokotteesta eivät osoita erityistä vaaraa ihmisille toistuvaa annostoksisuutta, paikallista sietokykyä, naisten hedelmällisyyttä ja reproduktiivista ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kaliumkloridi  
Kaliumdivetyfosfaatti  
Dinatriumfosfaattidihydraatti  
Magnesiumkloridihexahydraatti  
Kalsiumklorididihydraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

1 vuosi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätymä. Hävitä rokote, jos se on ollut jäänyt. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

0,5 ml esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasi), jossa on männän tulppa (bromobutylikumi). Pakkauskoot: 1 ruisku ja 10 ruiskua, joko ilman neulaa tai neulalla varustettuna. Neulattomaan ruiskuun voi kiinnittää luer-lock-liittimen. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ravista varovasti ennen käyttöä.

Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

Tarkista suspensio visuaalisesti ennen antoa. Jos siinä on hiukkasia ja/tai suspension ulkonäössä on jotain poikkeavaa, rokote on hävitettävä.

Kun käytät neulatonta, luer-lock-liittimellä varustettua esitäytettyä ruiskua, poista kärkisuojuksen kiertämällä sitä vastapäivään. Kun kärkisuojuksen on poistettu, kiinnitä neula ruiskuun kiertämällä neulaa myötäpäivään, kunnes se lukittuu. Kun neula on lukittunut paikoilleen, poista neulansuojuksen ja anna rokote.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.10.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.10.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foclivia injektioneste, suspensio

Rokote pandeemiseen influenssaan (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Influenssaviruksen pinta-antigeenit (hemagglutiniini ja neuraminidaasi)\* seuraavasta kannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammaa\*\* 0,5 ml:n annosta kohti

\* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöityissä kananmunissa

\*\* ilmaistaan hemagglutiniinin mikrogrammoissa

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

Skvaleeni	9,75 milligrammaa
Polysorbaatti 80	1,175 milligrammaa
Sorbitaanitrioleaatti	1,175 milligrammaa
Natriumsitraatti	0,66 milligrammaa
Sitruunahappo	0,04 milligrammaa

Tämä rokote on WHO:n antaman suosituksen ja EU:n pandemiaa koskevan päätöksen mukainen.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Rokote sisältää 1,899 mg natriumia ja 0,081 mg kaliumia 0,5 ml:n annoksessa.

Foclivia saattaa sisältää jäämiä valmistusprosessissa käytettävistä kananmuna- ja kanaproteiineista, ovalbumiinista, kanamysiinisulfaatista, neomysiinisulfaatista, formaldehydistä, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidista (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Maidonvalkoinen neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Influenssan ehkäisy virallisesti julistetussa pandemiassa.

Foclivia-rokotetta tulee käyttää virallisen ohjeistuksen mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuiset ja iäkkäät (vähintään 18-vuotiaat): 0,5 ml valittuna päivänä.

Toinen rokoteannos tulee antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua.

Foclivia-rokotetta arvioitiin aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) 1, 22 päivän primaarirokotusohjelman jälkeen.

Tiedot kolmannesta rokoteannoksesta (tehoste), joka annettiin 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä rokoteannoksesta, ovat vähäisiä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### Pediatriiset potilaat

Foclivia-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisillä ei ole vielä varmistettu. 6 kuukauden – 18 vuoden ikäisistä tutkimuspotilaista tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole tietoja käytettävissä.

#### Antotapa

Suojarokote tulee antaa lihaksensisäisenä injektiona hartialihakseen tai reiden etu-ulkosyrjään (lihassmassan määrän mukaan).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Aiemmin esiintynyt anafylaktinen (ts. hengenvaarallinen) reaktio jollekin tämän rokotteen aineosalle tai rokotteen sisältämille hivenjäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiinisulfaatti, neomysiinisulfaatti, formaldehydi, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidi).

Pandemian yhteydessä tämän rokotteen antaminen voi kuitenkin olla asianmukaista aiemmasta anafylaksiasta huolimatta edellyttäen, että elvytysvälineet ovat tarvittaessa välittömästi käytettävissä. Ks. kohta 4.4.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Tämä rokote tulee antaa varoen henkilöille, joilla tiedetään olevan yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle tai jäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiinisulfaatti, neomysiinisulfaatti, formaldehydi, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidi).

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden käytön yhteydessä, saatavilla on aina oltava asianmukainen hoitoväline ja valvonta rokotuksesta johtuvan harvinaisen anafylaktisen reaktion varalle.

Mikäli pandemian yhteydessä on mahdollista, kuumesairaalla potilaalla suojarokotuksen antamista tulee lykätä siihen asti kunnes kuume on hävinnyt.

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti. Foclivia-rokotteen annosta ihon alle ei ole tietoja. Hoitoalan ammattilaisten on punnittava rokotteen annon hyödyt ja mahdolliset riskit, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin verenvuotohäiriö, jonka vuoksi lihakseen annettava injektio on vasta-aiheinen, elleivät mahdolliset hyödyt ole verenvuotoriskiä suuremmat.

#### Suojaus influenssaa vastaan

Influenssa A:lle (H5N1) ei ole olemassa immuniteettia osoittavaa suojauskorrelaattia.

Kaikille rokotetuille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta. Lisäksi vasta-ainevaste voi olla riittämätön suojan tuottamiseksi, jos potilaalla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressio.

Jonkin verran ristireaktiivista immuniteettia on havaittu muiden haarojen kuin rokotekannan haaran H5N1-virusia vastaan. Ei kuitenkaan tiedetä, kuinka suuressa määrin suoja voidaan saada aikaan muiden haarojen H5N1-kantoja vastaan (ks. kohta 5.1).

Koska toisen rokoteannoksen antamista suositellaan, on syytä huomata, että Foclivia-valmisteeseen ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden keskinäistä vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

Potilailla, jotka on rokotettu Foclivia-valmisteeseen kaltaisella MF59.1-adjuvanttia sisältävällä H1N1-pandemiarokotteella nimeltä Focetria, on raportoitu kouristuksia, joihin on voinut liittyä kuumetta, mutta Foclivia-valmisteeseen käytöstä vastaavia tietoja ei ole saatavilla.

Suurin osa kuume-kouristustapauksista ilmeni pediatriisilla potilailla. Joitakin tapauksia havaittiin potilailla, joilla oli aiemmin ollut epilepsiaa. Epilepsiapotilaisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja lääkärin on ilmoitettava potilaille (tai potilaan vanhemmille) kouristusten mahdollisuudesta. (ks. kohta 4.8).

Synkopeeta (pyörtyminen) voi ilmetä minkä tahansa rokotuksen aikana, tai jopa ennen rokotusta, psykoogeenisenä reaktiona injektioon. Siihen saattaa liittyä useita neurologisia merkkejä, kuten hetkellisiä näköhäiriöitä, parestesiaa ja toonis-kloonisia raajaliikkeitä toipumisen aikana. On tärkeää noudattaa oikeita menettelytapoja pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Foclivia voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa ja tällöin immunisaatio on tehtävä antamalla injektiot eri raajoihin.

Tietoja Foclivia-rokotteeseen samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kuin adjuvanttoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa ei ole. Mikäli rokotteeseen samanaikaisesti toisen rokotteeseen kanssa harkitaan, suojarokotus tulee antaa eri raajaan. Haittavaikutukset saattavat voimistua.

Samanaikainen immunosuppressanttihoito saattaa heikentää immunologista vastetta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tiedot naisista, jotka ovat tulleet raskaaksi MF59C.1-adjuvanttia sisältävien Foclivia- tai muiden pandeemisten rokotteiden kliinisten tutkimusten aikana olivat vähäisiä ja siten riittämättömiä jotta niistä olisi saatu tietoja rokotteeseen raskauden aikana liittyvistä riskeistä.

On kuitenkin arvioitu, että vuoden 2009 H1N1-pandemian aikana yli 90 000 naista rokotettiin raskauden aikana Focetria-rokotteella (Foclivia-rokotteeseen kaltaisen H1N1-pandemiarokote). Focetria sisältää saman määrän MF59C.1-adjuvanttia kuin Foclivia. Markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ja interventiotutkimus eivät osoita Focetria-rokotteeseen käytössä olevan suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia raskauteen. Lisäksi kaksi laajaa havainnoivaa tutkimusta, joiden tarkoitus oli arvioida Focetria-rokotteeseen käytön turvallisuutta raskauden aikana, eivät osoittaneet raskaudenaikaisen diabeteksen, pre-eklampsian, keskenmenojen, kuolleena syntyneisyyden, alhaisen syntymäpainon, keskossuuden, neonataalikuolemien tai synnynnäisten epämuodostumien suurempaa määrää lähes 10 000 rokotetulla, raskaana olevalla naisella ja heidän jälkeläisillään, kun heitä verrattiin rokottamattomiin verrokkeihin.

Terveydenhuollon ammattilaisten on arvioitava hyötyjä ja mahdollisia riskejä, jotka liittyvät Foclivia-rokotteeseen antamiseen raskaana oleville naisille ja otettava huomioon viralliset suositukset.

##### Imetys

Foclivia-valmisteeseen käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja. Mahdolliset hyödyt ja riskit äidille ja lapselle on arvioitava ennen Foclivia-rokotteeseen antamista.

## Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole. Naaraskaniineilla tehdyissä kokeissa ei havaittu Foclivia-valmisteeseen liittyvää lisääntymis- eikä kehitystoksisuutta. Urosten hedelmällisyyttä ei ole arvioitu eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

- Kliiniset tutkimukset

### Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja iäkkäillä (yli 18-vuotiailla) ilmenneet haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmaantuvuutta on arvioitu terveillä tutkimushenkilöillä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 4 300 aikuista ja iäkästä henkilöä, jotka saivat H5N1-rokotetta, johon on yhdistetty MF59C.1-adjuvantti (vähintään 7,5 µg hemagglutiinia (HA)). Tämä rokote sisältää joko A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa. Tutkituista 3 872 oli 18–60-vuotiaita, 365 oli 61–70-vuotiaita ja 89 oli yli 70-vuotiaita. Joko A/turkey/Turkey/1/2005- tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävillä H5N1-rokotteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilit ovat keskenään vertailukelpoisia (ks. kohta 5.1). Adjuvantoiduilla, H5N3- tai H9N2-kantaa sisältävillä rokotteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten, joihin osallistui 80 henkilöä, tulokset olivat keskenään vertailukelpoisia.

Kaikissa tutkimuksissa yhdenmukainen suuntaus oli, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitiin vähemmän ennakoituja paikallisia haittavaikutuksia kuin ensimmäisen jälkeen.

Antigeeniannoksesta riippumatta lähes kaikki ennakoitujen systeemisten haittavaikutukset raportoitiin rokotuspäivänä (päivä 1) tai kolmen sitä seuraavan päivän aikana.

Tiedot tehosteannoksen turvallisuudesta rajoittuvat kolmeen MF59C.1:lla adjuvantoidulla H5N1-rokotteella tehtyyn tutkimukseen, joissa rokote sisälsi A/Vietnam/1194/2004-kantaa (V87P1, V87P2) tai A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa (V87P1E1). Näihin tutkimuksiin osallistui 116 aikuista (18-60-vuotiaita) ja 56 iäkästä (≥ 61-vuotiaita). Ennakoitujen haittavaikutusten ei raportoitu lisääntyneen, kun tehosteannos annettiin 6 tai 18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Reaktioiden raportoitiin lisääntyneen aikuisilla hieman, kun tehosteannos annettiin yli 18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Iäkkäillä raportoidut ennakoitujen haittavaikutukset lisääntyivät kolmannen tehosteannoksen jälkeen vain toiseen annokseen verrattuna.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) olivat samankaltaiset ja ne on lueteltu seuraavien MedDra-esiintymistiheyksien ja elinjärjestelmäluokkien mukaisesti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000).

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
<b>Hermosto</b>	Päänsärky		



MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudosis		Hikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihaskipu	Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, väsymys, vilunväristykset, huonovointisuus	Pistoskohdan mustelma, kuume	Anafylaksia

Suurin osa näistä reaktioista häviää yleensä 1–2 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Erityisryhmille tehdyt kliiniset tutkimukset

Erityisryhmillä ilmeneviä haittavaikutuksia on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, V87\_25 ja V87\_26, joihin osallistui aikuisia (18-60-vuotiaita) ja iäkkäitä (≥ 61-vuotiaita) henkilöitä, jotka olivat joko terveitä tai joilla oli jokin perussairaus tai -sairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia.

	MF59C.1:llä adjuvantoitu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -rokote							
	Tutkimus V87_25				Tutkimus V87_26			
	Potilaat, joilla oli sairaus		Terveet		Immuunivajeapotilaat		Terveet	
	Aikuiset (20-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) *	Aikuiset (19-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-79-vuotiaat) *	Aikuiset (20-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) *	Aikuiset (18-59-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-91-vuotiaat) *
Tutkimushenkilöiden lkm	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*tutkimukseen osallistuneen populaation ikäjakauma

Molemmissa tutkimuksissa V87\_25 ja V87\_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmisteen turvallisuus terveillä aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä oli yhdenmukainen edellisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen kanssa. 18-60-vuotiailta immuunivajepotilailta ilmoitettiin kuitenkin hieman lukumäärällisesti enemmän pahoinvointia (13,0 %). Lisäksi sekä aikuisilta että iäkkäiltä tutkimushenkilöiltä, jotka olivat immuunipuutteisia tai joilla oli perussairauksia, ilmoitettiin lukumäärällisesti enemmän nivelkipua (enintään 23,3 %).

Lisäksi näissä kahdessa tutkimuksessa kerättiin seuraavia ennakoituja haittavaikutuksia ja niitä raportoitiin esiintyneen seuraavin tiheyksin H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmistetta iästä tai terveydentilasta riippumatta saaneilla tutkimuspotilailla: ripuli (enintään 11,9 %), ruokahaluttomuus (enintään 10,9 %) ja oksentelu (enintään 1,7 %). Molemmissa tutkimuksissa potilailla, joilla oli perussairauksia ja immunosuppressiivisia sairauksia, raportoitiin esiintyneen enemmän ripulia, ruokahaluttomuutta ja oksentelua verrattuna terveisiin henkilöihin.

6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset  
 Kliininen tutkimus (tutkimus V87P6) toteutettiin H5N1 A/Vietnam/1194/2004-rokotteella yhdistettynä MF59C.1-adjuvanttiin (N = 334) verrattuna kausi-influenssarokotteeseen (N = 137).

Reaktogeenisuus oli iästä riippumatta suurempaa ensimmäisen annoksen jälkeen kuin toisen rokotuksen. Reaktogeenisuus kolmannen annoksen jälkeen, joka annettiin 12 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta, oli suurempi kuin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. Paikallisia haittavaikutuksia raportoineiden prosentuaalinen määrä oli suurempi vanhemmissa ikäluokissa, mikä johtui pääasiassa isommasta määrästä kipua koskevia raportteja. Pikkulapsilla yleisimmin raportoituja ennakoituja paikallisia haittavaikutuksia olivat ihon punoitus ja arkuus; yleisimmin raportoituja ennakoituja systeemisiä haittavaikutuksia olivat ärtyneisyys ja epätavallinen itku. Vanhemmilla lapsilla ja nuorilla yleisimmin raportoitu ennakoitu paikallinen haittavaikutus oli kipu; yleisimmin raportoituja ennakoituja systeemisiä haittavaikutuksia olivat väsymys ja päänsärky. Kuumeen yleisyys minkä tahansa annoksen jälkeen oli kaikissa ikäryhmissä korkeintaan 6 %.

	<b>Tutkimus V87P6</b>		
	<b>MF59C.1:lla adjuvantoitu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokote</b>		
	<b>Ensimmäinen annos</b>	<b>Toinen annos (21 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen)</b>	<b>Kolmas annos (12 kuukautta toisen annoksen jälkeen)</b>
<b>Pikkulapset (6–35 kuukautta)</b>	<b>N = 145</b>	<b>N = 138</b>	<b>N = 124</b>
Kaikki haittavaikutukset	76 %	68 %	80 %
Paikalliset	47 %	46 %	60 %
Systeemiset	59 %	51 %	54 %
Kuume $\geq 38\text{ °C}$ ( $\geq 40\text{ °C}$ )	0 %	0 %	0 %
Muut haattatapahtumat	54 %	49 %	35 %
<b>Lapset (3–8 vuotta)</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 85</b>
Kaikki haittavaikutukset	72 %	68 %	79 %
Paikalliset	66 %	58 %	74 %
Systeemiset	32 %	33 %	45 %
Kuume $\geq 38\text{ °C}$ ( $\geq 40\text{ °C}$ )	4 %	2 %	6 %
Muut haattatapahtumat	36 %	31 %	19 %
<b>Nuoret (9–17 vuotta)</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 83</b>
Kaikki haittavaikutukset	91 %	82 %	89 %
Paikalliset	81 %	70 %	81 %
Systeemiset	69 %	52 %	69 %
Kuume $\geq 38\text{ °C}$ ( $\geq 40\text{ °C}$ )	0 %	1 %	2 %
Muut haattatapahtumat	30 %	27 %	22 %

Focetria (Foclivia-rokotteen kaltainen MF59.1:llä adjuvantoitu H1N1-pandemiarokote).

Focetria H1N1v-rokotuksen jälkeisellä viikolla ilmoitetut haittavaikutukset 77:llä 3–8-vuotiaalla lapsella ja 80:lla 9–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella, jotka saivat 7,5 µg:n valmistetta:

	<b>Injektio 1</b>	<b>Injektio 2</b>
<b>Lapset (3–8-vuotiaat)</b>	<b>N = 77</b>	<b>N = 75</b>
<i>Mikä tahansa haittavaikutus</i>	74 %	69 %
<i>Paikallinen</i>	62 %	56 %
<i>Systeeminen</i>	39 %	35 %
<i>Kuume <math>\geq 38\text{--}38,9\text{ °C}</math></i>	4 %	1 %
<i>Kuume <math>39\text{--}39,9\text{ °C}</math></i>	0 %	1 %
<i>Kuume <math>\geq 40\text{ °C}</math></i>	0 %	0 %
<i>Muu haittavaikutus</i>	14 %	17 %

	<b><i>Injektio 1</i></b>	<b><i>Injektio 2</i></b>
<b><i>Nuoret (9–17-vuotiaat)</i></b>	<b><i>N = 80</i></b>	<b><i>N = 79</i></b>
<i>Mikä tahansa hättavaikutus</i>	79 %	66 %
<i>Paikallinen</i>	70 %	58 %
<i>Systeeminen</i>	45 %	30 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	3 %	1 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	0 %	0 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	0 %	0 %
<i>Muu hättavaikutus</i>	13 %	10 %

Tiedot 3–17-vuotiaista lapsista ja nuorista osoittavat lievää reaktogeenisuuden vähenemistä toisen annoksen jälkeen ilman kuumetapausten määrän nousua.

Hyvin yleiset 3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ilmoitetut hättavaikutukset:  
Kipu, induraatio ja eryteema, huonovointisuus, lihaskipu, päänsärky ja väsymys.

Focetria H1N1v-rokotuksen jälkeisellä viikolla ilmoitetut hättavaikutukset 73:llä 6–11 kuukauden ikäisellä imeväisellä ja 73:lla 12–35 kuukauden ikäisellä pikkulapsella, jotka saivat 7,5 µg:n valmistetta:

	<b><i>Injektio 1</i></b>	<b><i>Injektio 2</i></b>
<b><i>Imeväiset (6–11 kuukauden ikäiset)</i></b>	<b><i>N = 73</i></b>	<b><i>N = 68</i></b>
<i>Mikä tahansa hättavaikutus</i>	79 %	65 %
<i>Paikallinen</i>	44 %	26 %
<i>Systeeminen</i>	70 %	56 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	11 %	9 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	3 %	4 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	0 %	0 %
<i>Muu hättavaikutus</i>	32 %	31 %
<b><i>Pikkulapset (12–35 kuukauden ikäiset)</i></b>	<b><i>N = 73</i></b>	<b><i>N = 71</i></b>
<i>Mikä tahansa hättavaikutus</i>	70 %	71 %
<i>Paikallinen</i>	51 %	49 %
<i>Systeeminen</i>	60 %	49 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	10 %	11 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	4 %	1 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	1 %	0 %
<i>Muu hättavaikutus</i>	21 %	24 %

Tiedot 6–35 kuukauden ikäisistä imeväisistä ja pikkulapsista osoittavat lievää reaktogeenisuuden vähenemistä toisen annoksen jälkeen ilman kuumetapausten määrän nousua.

Hyvin yleiset 146:lla 6–35 kuukauden ikäisellä imeväisellä ja pikkulapsella ilmoitetut hättavaikutukset:

Arkuus, eryteema, ärtyneisyys, epätavallinen itku, uneliaisuus, ripuli, oksentaminen ja ruokailutottumusten muutos. Induraatio ja ekkymoosi olivat hyvin yleisiä hättavaikutuksia pikkulapsilla, mutta harvinaisempia imeväisillä.

- Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Foclivia-valmisteesta ei ole saatavilla markkinoille tulon jälkeistä tietoa.

Seuraavia hättavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen Focetria-rokotteella (samanlainen H1N1-pandemiarokote kuin Foclivia), joka sisältää saman määrän MF59C.1 -adjuvanttia kuin Foclivia, ja joka on hyväksytty käytettäväksi yli 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, aikuisilla ja iäkkäillä:

### Veri ja imukudos

Lymfadenopatia.

### Immuunijärjestelmä

Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien dyspnea, bronkospasmi, kurkunpään edeema, joka johtaa harvinaisissa tapauksissa sokkiin, angioedeema.

### Hermosto

Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen. Neurologiset häiriöt, kuten neuralgia, parestesiat, kouristukset ja neuriitti.

### Sydän

Palpitaatio, takykardia.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä.

### Ruoansulatuselimistö

Maha- ja suolistohäiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja ripuli.

### Iho ja ihonalainen kudos

Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, urtikaria tai määrittelemätön ihottuma.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Astenia.

Seuraavia häiritäytymisiä on lisäksi raportoitu kaikilla ikäryhmillä kausittaisen adjuvantoimattomien trivalenttien rokotteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä MF59-adjuvanttia sisältävän trivalentin kausittaisen influenssaa vastaan annettavan komponenttirokotteen osalta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäille vähintään 65-vuotiaille henkilöille:

### Veri ja imukudos

Trombosytopenia (joissakin tapauksissa peruuntuva verihiutalemäärä alle 5000/mm<sup>3</sup>).

### Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä.

### Verisuonisto

Vaskuliitti, johon saattaa liittyä ohimeneviä munuaisoireita.

### Iho ja ihonalainen kudos

Erythema multiforme.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yli yhden viikon ajan kestävä laaja turvotus raajassa, johon rokote on pistetty; selluliitin kaltainen reaktio antopaikassa (joissakin tapauksissa yli 10 cm:n alueelle ulottuva turvotus, kipu ja punoitus, joka kestää yli 1 viikon).

### Epäillyistä häiritäytymyksistä ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä häiritäytymyksistä. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-häiritäytymysarvioinnin jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritäytymyksistä liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Pandemiavalmiusrokotteet sisältävät influenssa-antigeenejä, jotka poikkeavat ajankohtaisesti esiintyvien influenssavirusten antigeeneistä. Näitä antigeenejä voidaan pitää ”uusina” antigeeneinä ja ne simuloivat tilanteen, jossa rokotteen kohderyhmä on immunologisesti naiivi.

Pandemiavalmiusrokotteella saadut tiedot tukevat pandemiarokotteelle todennäköisesti käytettävää rokotusstrategiaa: pandemiavalmiusrokotteilla saatu kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskeva tieto on olennaista pandemiarokotteille.

Immuunivaste MF59C.1-adjvanttiin yhdistetylle H5N1-rokotteelle, joka sisältää A/Vietnam/1194/2004- tai A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa.

#### Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Vaiheen II kliiniseen tutkimukseen (V87P1), joka toteutettiin MF59C.1:llä adjuvantoidulla A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävällä H5N1-rokotteella, osallistui 312 tervettä aikuista. 156 tutkimuspotilaalle annettiin kaksi rokoteannosta, jotka sisälsivät 7,5 µg hemagglutiniini (HA)/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 149 tutkimushenkilöllä.

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (V87P13) osallistui 2 693 aikuista tutkimushenkilöä, joista 2 566 sai kaksi annosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotetta, joka sisältää 7,5 µg HA/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin tutkimushenkilöiden osajoukossa (N = 197).

Kolmannessa kliinisessä tutkimuksessa (V87P11) 194 aikuista tutkimushenkilöä sai kaksi annosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-rokotetta, joka sisältää 7,5 µg HA/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 182 tutkimushenkilöllä.

Aikuisilla serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\*  
H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-kannan

anti-HA-vasta-aineelle yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH- testillä) mitattuna olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 149	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 197	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=182
Serosuojaluku (95 % CI)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Serokonversioluku (95 % CI)**	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 69	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 128	-
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Serosuojaluku (95 % CI)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	-
Serokonversioluku (95 % CI)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	-
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

\* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup> tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm<sup>2</sup>) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n geometristen suhteiden keskiarvot (GMR)

Mikroneutralisaatiotestillä (MN) määritetty serosuojaluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa (tutkimukset V87P1 ja V87P13) vastaan oli 67 % (60–74) – 85 % (78–90) ja serokonversioluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 65 % (58–72) – 83 % (77–89). Mikroneutralisaatiotestillä määritetty immuunivaste rokotukselle on samansuuntainen kuin SRH:n määrittämisessä saadut tulokset.

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralisaatiotestillä (MN) mitattu serosuojaluku homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan oli 85 % (79–90) ja serokonversioluku oli 93 % (89–96). MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Vasta-aineiden säilyminen primaarirokotusten jälkeen määritettiin tässä potilasjoukossa hemagglutinaation inhibitio –menetelmällä (HI), SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä. Päivän 202 vasta-ainepitoisuudet olivat pienentyneet 20–50 % aikaisemmista pitoisuuksista verrattuna 43 päivää primaarirokotusohjelman jälkeen saavutettuihin vasta-ainepitoisuuksiin.

#### Iäkkäät (≥ 61-vuotiaat)

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 61-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkimushenkilöillä (pieni osa tutkimushenkilöistä oli yli 70-vuotiaita; N = 123) SRH:n määrittämisessä mitattu serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* MF59C.1:llä adjuvantoidun H5N1-rokotteen (A/Vietnam/1194/2004- ja A/turkey/Turkey/1/2005-kannan) anti-HA-vasta-aineelle olivat seuraavat:

Anti-HA vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 84 <sup>a</sup>	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 210 <sup>b</sup>	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 132 <sup>c</sup>
Serosuojaluku (95 % CI)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 66	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 143
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Serosuojaluku (95 % CI)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

<sup>a</sup> 62-88-vuotiaita; <sup>b</sup> 61-68-vuotiaita; <sup>c</sup> 61-89-vuotiaita

\* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup> tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm<sup>2</sup>) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n GMR:t

Mikroneutralisaatiotestillä määritetty serosuojaluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan (tutkimukset V87P1 ja V87P13) oli 57 % (50–64) – 79 % (68–87) ja serokonversioluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 55 % (48–62) – 58 % (47–69). Mikroneutralisaatiotestin tulokset, jotka olivat samankaltaisia kuin SRH:n määrittystulokset, osoittivat iäkkäiden potilasjoukossa vahvan immuunivasteen rokotussarjan antamisen jälkeen.

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralisaatiotestillä (MN) mitattu serosuojaluku homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan oli 68 % (59–75) ja serokonversioluku oli 81 % (74–87). MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Hemagglutinaation inhibitio -menetelmällä, SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä määritetty vasta-aineiden säilyminen primaarirokotusohjelman jälkeen pienentyi tässä potilasjoukossa 50 %:sta 20 %:iin rokotuksen jälkeisestä tasosta päivänä 202 verrattuna päivään 43 primaarirokotusohjelman jälkeen hemagglutinaation inhibitio -menetelmällä, SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä määritettynä. Enintään 50 %:lla (N = 33) iäkkäistä 62-88-vuotiaista henkilöistä, jotka olivat saaneet immunisaation MF59C.1:llä adjuvantoidulla, A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävällä H5N1-rokotteella tutkimuksessa V87P1, oli serosuoja kuusi kuukautta rokotuksen jälkeen.

Kolmas (tehoste) annos H5N1-rokotetta yhdessä MF59C.1:n kanssa annettiin kuusi kuukautta primaarirokotusohjelman jälkeen. Tulokset on osoitettu SRH:n määrittelyksellä.

SRH:n määrittelyksessä todettu serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat seuraavat:

	Tutkimuksen V87P1 aikuiset, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimuksen V87P2 aikuiset, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimuksen V87P1 iäkkäät, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Serosuojaluku (95 % CI)*	89 % (79–95)	85 % (55–98)	84 % (69–94)
Serokonversioluku (95 % CI)**	83 % (72–91)	69 % (39–91)	63 % (46–78)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n GMR:t

- Aikuisia ja iäkkäitä henkilöitä koskevat supportiiviset tiedot

Kahdessa annoshakututkimuksessa 80 aikuista sai adjuvantoidun pandemiavalmiusrokotteen (H5N3 tai H9N2). Kaksi annosta H5N3 (A/Duck/Singapore/97) -kantaa sisältävää rokotetta annettiin kolmena eri annostuksena (7,5; 15 ja 30  $\mu\text{g}$  HA/annos) kolmen viikon välein.

Seeruminäytteitä verrattiin alkuperäiseen H5N3:een ja myös useisiin H5N1-isolaatteihin.

SRH:n määrittelyssä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 100 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 100 % serokonversion kahden 7,5  $\mu\text{g}$ :n injektion jälkeen. Adjuvantoidun rokotteen todettiin myös indusoivan vasta-aineita, jotka muodostivat ristisuojan vuonna 2003 ja 2004 eristettyjä H5N1-kantoja vastaan, mikä osoittaa tiettyä antigeenistä siirtymää alkuperäisiin kantoihin verrattuna.

Kaksi annosta H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) -kantaa sisältävää rokotetta annettiin neljänä eri annostuksena (3,75; 7,5; 15 ja 30  $\mu\text{g}$  HA/annos) neljän viikon välein. HI-määrittelyssä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 92 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 75 % serokonversion kahden 7,5  $\mu\text{g}$ :n injektion jälkeen.

### Ristireaktiivisuus

*H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste  
A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa ja A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan*

#### Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Sekä toisen että kolmannen rokotuksen jälkeen havaittiin jonkin verran heterologista immuunivastetta H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 -kantaa (NIBRG23; haara 2.2.1) ja H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2 kantoja vastaan.



Toisen annoksen jälkeen 1860-vuotiaiden aikuisten serosuojaaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=70	Tutkimus V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=60	Tutkimus V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=30	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197
SRH	Serosuojaaluku (95 % CI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	NA†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Serosuojaaluku (95 % CI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonversioluku (95 % CI)°	NA†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n GMR:t

† Tutkimuksessa V87P1: lähtötilanteessa ei testattu

° mitattu HI-testillä  $\geq 40$

°° HI:n GMR:t

Edellä olevassa taulukossa esitettyjen kliinisten tutkimusten V87P12, V87P3 ja V87P13 MN-tulokset osoittivat, että serosuojaaluku A/turkey/Turkey/2005-kantaa vastaan oli 10 % (2-27) - 39 % (32-46) ja serokonversioluku oli 10 % (2-27) - 36 % (29-43). MN-tulokset osoittivat GMR:n A/turkey/Turkey/2005-kantaa vastaan olevan 1,59–2,95.

#### Iäkkäät ( $\geq 61$ -vuotiaat)

Toisen annoksen jälkeen iäkkäiden  $\geq 61$ -vuotiaiden aikuisten serosuojaaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/05/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=37	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=207
SRH	Serosuojaaluku (95 % CI)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Serokonversioluku (95 % CI)*	NA***	48 % (41-55)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Serosuojaaluku (95 % CI)°	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Serokonversioluku (95 % CI)°	NA***	19 % (14-25)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

- \* mitattu SRH-testillä  $\geq 25 \text{ mm}^2$
- \*\* SRH:n GMR:t
- ° mitattu HI-testillä  $\geq 40$
- °° HI:n GMR:t
- \*\*\* SRH:n GMR:t

Edellä olevassa taulukossa esitettyjen kliinisten tutkimusten MN-tulokset osoittivat, että serosuojaaluku A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan oli 11 % (3-25) (tutkimus V87P1) - 30 % (24-37) (tutkimus V87P13) ja serokonversioluku oli 25 % (19-31) tutkimuksessa V87P13. Tutkimuksen V87P13 MN-tulokset osoittivat GMR:n A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan olevan 2.01 (1,78-2,26).

*A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste  
A/Indonesia/5/2005-kantaa ja A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan*

Tutkimuksessa V87P11 havaittiin toisen rokotuksen jälkeen heterologinen immuunivaste A/Indonesia/5/2005kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 2.2.1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2.1 kantoja vastaan.

Toisen rokotuksen jälkeen aikuisten (18-60-vuotiaiden) ja iäkkäiden ( $\geq 61$ -vuotiaiden) serosuojaaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kannan ja A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineille olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine		V87P11 aikuiset (18-60-vuotiaat) N=186		V87P11 iäkkäät ( $\geq 61$ -89-vuotiaat) <sup>a</sup> N=142	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Serosuojaaluku (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serosuojaaluku (95 % CI) <sup>°</sup>	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversioluku (95 % CI) <sup>°</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) <sup>°°</sup>	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

<sup>a</sup> tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seroposiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n GMR:t

° mitattu HI-testillä  $\geq 40$

°° HI:n GMR:t

A/Indonesia/5/2005-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojaaluvun olevan aikuisilla (18-60-vuotiailla) 38 % (31-45) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) 14 % (8-20), serokonversioluvun olevan aikuisilla 58 % (50-65) ja iäkkäillä 30 % (23-38) ja lisäksi GMR:n olevan aikuisilla 4,67 (3,95-5,56) ja iäkkäillä 2,19 (1,86-2,58).

A/Vietnam/1194/2004-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojaaluvun olevan aikuisilla (18-60-vuotiailla) 10 % (6-16) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) 6 % (3-11), serokonversioluvun

olevan aikuisilla 19 % (13-25) ja iäkkäillä 7 % (4-13) ja GMR:n olevan aikuisilla 1,86 (1,63-2,12) ja iäkkäillä 1,33 (1,17-1,51).

#### Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti:

Kerta-annos MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotetta tuotti voimakkaan ja nopean serologisen vasteen henkilöille, jotka olivat 6-8 vuotta aikaisemmin saaneet kaksi annosta toista rokotetta, jossa oli sama koostumus mutta kantana H5N3.

Vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa (V87P3) aikuisille 18-65-vuotiaille, jotka olivat 6-8 vuotta aiemmin saaneet 2 annosta MF59-adjuvanttia sisältävää H5N3-rokotetta /A/Duck/Singapore/97, annettiin kaksi tehosteannosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotetta. SRH-tulokset ensimmäisen annoksen jälkeen (mikä jäljittelee prepandeemista peruserokotussarjaa ja yhtä heterologista tehosteannosta) osoittivat serosuojaaluvun ja serokonversioluvun olevan 100 % (74-100) ja nousun SRH-alueella olevan 18-kertainen (GMR).

#### Vaihtoehtoiset rokoteohjelmat:

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin neljää eri rokoteohjelmaa 240 iältään 18–60-vuotiaalla aikuisella. Toisen annoksen ajankohta oli joko 1, 2, 3 tai 6 viikkoa MF59C.1:llä adjuvantoidun H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotteen ensimmäisen annoksen jälkeen. Kaikissa rokoteohjelmaryhmissä saavutettiin SRH-testillä mitattuna korkeat vasta-ainepitoisuudet kolmen viikon kuluttua toisesta rokotuksesta. SRH-serosuojaaluvut vaihtelivat välillä 86-98 %, serokonversioluvut välillä 64-90 % ja GMR vaihteli välillä 2,92-4,57. Immuunivaste oli heikoin ryhmässä, jossa toinen annos annettiin viikon kuluttua, ja voimakkaampi ryhmässä, joissa antoväli oli pidempi.

#### Henkilöt, joilla oli perussairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia:

H5N1-valmisteen (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeenisuutta aikuisilla (18-60-vuotiaat) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiaat) potilailla, joilla on perussairauksia (tutkimus V87\_25) tai immunosuppressiivisia sairauksia (kyseessä pääasiassa HIV-infektiopotilaat) (tutkimus V87\_26) arvioitiin verrattuna terveisiin aikuisiin (18-60-vuotiaat) ja iäkkäisiin ( $\geq 61$ -vuotiaat) kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailuvalmisteenä käytettiin trivalenttia inaktivoitua MF59-adjuvanttia sisältävää kausi-influenssaan käytettävää komponenttirokotetta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla henkilöillä). Tutkimuspotilaista 96 oli yli 70-vuotiaita tutkimuksessa V87\_25 ja tutkimuksessa 87\_26 vastaavasti 67 tutkimuspotilasta oli yli 70-vuotiaita. Molemmissa tutkimuksissa H5N1-valmisteen A/turkey/Turkey/1/2005, immunogeenisuus osoitettiin HI-, SRH- ja MN-määrittelyillä sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen.

Keskimääräinen geometrinen alue\*, serosuojaaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä 21 vuorokautta toisen annoksen jälkeen mitattuna seuraavat:

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20-60-vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (19-60-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-79-vuotiaat) <sup>a</sup>
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Potilaat, joilla oli sairaus N=140	Terveet N=57	Potilaat, joilla oli sairaus N=143	Terveet N=57
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)
Serosuojaaluku (95 % CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20-60-vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (19-60-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-79-vuotiaat) <sup>a</sup>
Serokonversioluku (95 % CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Tutkimus V87_26				
	Aikuiset (20-60-vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (18-59-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-91-vuotiaat) <sup>a</sup>
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Immuuni- puutteiset N=143	Terveet N=57	Immuuni- puutteiset N=139	Terveet N=62
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (18,89–30,26)
Serosuojaluku (95 % CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversioluku (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

\* mitattu SRH-testillä: SRH-alue  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, serokonversio: SRH-alue  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> henkilöillä, joilla lähtötilanteen SRH-alue  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> tai SRH-alueen suureneminen vähintään 50 % henkilöillä, joilla SRH-alue  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* SRH:n GMR:t

Näiden kahden kliinisen tutkimuksen HI-tuloksissa arvot olivat alhaisempia kuin aiemmissa tutkimuksissa raportoidut arvot. Serokonversioluvut homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan vaihtelivat terveillä aikuisilla välillä 37,50-43,10 % ja aikuisilla, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, vastaavasti välillä 19,18-26,47 %. Terveillä iäkkäillä henkilöillä serokonversioluvut vaihtelivat välillä 21,43-30,6 % ja iäkkäillä henkilöillä, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, välillä 24,49-27,86 %. Samanlaisia trendejä havaittiin serosuojalukujen osalta molemmissa tutkimuksissa.

MN-luvut homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan osoittavat serokonversioluvun olevan terveillä aikuisilla 66,67 % ja aikuisilla, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, vastaavasti välillä 33,57-54,14 % Terveillä iäkkäillä henkilöillä serokonversioluvut vaihtelivat välillä 24,39-29,03 % ja iäkkäillä henkilöillä, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, välillä 31,65-39,42 %. Samanlaisia trendejä havaittiin serosuojalukujen osalta molemmissa tutkimuksissa.

Sekä tutkimuksessa V87\_25 että tutkimuksessa V87\_26 todetut vasta-aineiden alemmat pitoisuudet (mitattuina HI-, SRH- ja MN-testeillä) ja alentuneet serosuojaluvut aikuisilla ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) henkilöillä, joilla oli perussairaus tai immunosuppressiivinen sairaus, viittaavat siihen, että H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei välttämättä saa näillä henkilöillä aikaan samantasoista suojaa A/H5N1-kantaa vastaan kuin terveillä aikuisilla (ks. kohta 4.4). Näistä tutkimuksista saatiin vain vähän immunogeenisuustietoja henkilöiltä, joilla oli joitakin perussairauksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminta, ääreisverisuonisairaus) ja immunosuppressiivisia sairauksia (erityisesti elinsiirteiden saajat, syöpähoitoa parhaillaan saavat potilaat). Näissä tutkimuksissa myös terveillä iäkkäillä henkilöillä mitattiin pienempiä vasta-ainepitoisuuksia ja pienempiä serosuojalukuja homologista H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa vastaan verrattuna terveisiin aikuisiin, vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat riittävien immunogeenisten vasteiden induktion H5N1-kantoja vastaan (katso edeltä iäkkäitä koskevia tietoja).

- Saatavilla olevat pediatrien potilaiden tutkimustiedot

Kliiniseen tutkimukseen (V87P6), joka toteutettiin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotteella yhdistettynä MF59C.1-adjuvanttiin, osallistui 471 lasta, jotka olivat iältään 6 kuukaudesta 17 vuoteen. Tutkimuksessa annettiin kaksi 7,5 µg annosta kolmen viikon välein ja kolmas annos 12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Kaikki ikäryhmät (so. 6–35 kuukautta, 3–8 vuotta ja 9–17 vuotta) saavuttivat kolme viikkoa toisen rokotuksen jälkeen (päivänä 43) korkeat vasta-ainepitoisuudet A/Vietnam/1194/2004-kannalle SRH:n ja hemagglutinaation inhibition määrittelyllä mitattuna, ks. seuraava taulukko. Tässä tutkimuksessa ei havaittu rokotukseen liittyneitä vakavia haittatapahtumia.

		<b>Pikkulapset (6–35 kuukautta)</b>	<b>Lapset (3–8 vuotta)</b>	<b>Nuoret (9–17 vuotta)</b>
		<b>N = 134</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 89</b>
HI	Serosuojaluku (95 % CI) Päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) Päivä 43 – päivä 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	Serokonversioluku (95 % CI) Päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
		<b>N = 133</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 90</b>
SRH	Serosuojaluku (95 % CI) Päivä 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) Päivä 43 – päivä 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	Serokonversioluku (95 % CI) Päivä 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)

Mikroneutralisaatiotestin tulokset A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan osoittivat serosuojaluvun olevan 99 % (95 % CI: 94–100), serokonversioluvun 97 % (95 % CI: 91–99) – 99 % (95 % CI: 96–100) ja geometrinen suhteiden keskiarvon (GMR) 29 (95 % CI: 25–35) – 50 (95 % CI: 44–58).

#### Focetria H1N1v:n immunogeenisuustulokset (tutkimus V111\_03):

Tutkimukseen osallistui 70 9–17-vuotiasta lasta ja nuorta, 60 3–8-vuotiasta lasta, 58 12–35 kuukauden ikäistä lasta ja 49 6–11-kuukauden ikäistä imeväistä, joille annettiin kaksi 7,5 µg:n Focetria-annosta. HI-määrittelyllä mitattu serosuojaluku ja serokonversioluku ja serokonversiokerroin ilmaistuna HI:n geometrisena keskiarvona H1N1:n anti-HA-vasta-aineelle arvioitiin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. CHMP:n aikuisille (18–60-vuotiaille) määrittelemät immunogeenisuuskriteerit täyttyivät sekä 1. että 2. annoksen jälkeen kaikissa yllä mainituissa ikäryhmissä (sekä perusjoukossa että lähtötilanteessa seronegatiivisina olleiden alajoukossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Foclivia-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrien potilasryhmän aktiivisessa immunisaatiossa A-tyypin influenssaviruksen H5N1-alatyypin vastaan. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetön.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot Foclivia-valmisteesta ja MF59C.1-adjuvantia sisältävästä kausi-influenssarokotteesta eivät osoita erityistä vaaraa ihmisille toistuvaa annostoksisuutta, paikallista sietokykyä, naisten hedelmällisyyttä ja reproduktiivista ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kaliumkloridi  
Kaliumdivetyfosfaatti  
Dinatriumfosfaattidihydraatti  
Magnesiumkloridihexahydraatti  
Kalsiumklorididihydraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

1 vuosi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätymä. Hävitä rokote, jos se on ollut jäätynyt. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

0,5 ml kerta-annosinjektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on männän tulppa (halobutylikumi).  
Pakkauskoko: 10.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ravista varovasti ennen käyttöä.

Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

Tarkista suspensio visuaalisesti ennen antoa. Jos siinä on hiukkasia ja/tai suspension ulkonäössä on jotain poikkeavaa, rokote on hävitettävä.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino  
53035 Monteriggioni (SI)  
Italia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/577/003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.10.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.10.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foclivia injektioneste, suspensio moniannoskäyttöön tarkoitettussa säiliössä  
Rokote pandeemiseen influenssaan (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Influenssaviruksen pinta-antigeenit (hemagglutiniini ja neuraminidaasi)\* seuraavasta kannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammaa\*\* 0,5 ml:n annosta kohti

\* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöityissä kananmunissa

\*\* ilmaistaan hemagglutiniinin mikrogrammoissa

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

Skvaleeni	9,75 milligrammaa
Polysorbaatti 80	1,175 milligrammaa
Sorbitaanitrioleaatti	1,175 milligrammaa
Natriumsitraatti	0,66 milligrammaa
Sitruunahappo	0,04 milligrammaa

Apuaineet:

Tiomersaali 0,05 milligrammaa

Säiliö on tarkoitettu moniannoskäyttöön. Annosten määrä injektiopulloa kohti, ks. kohta 6.5.

Tämä rokote on WHO:n antaman suosituksen ja EU:n pandemiaa koskevan päätöksen mukainen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Rokote sisältää 1,899 mg natriumia ja 0,081 mg kaliumia 0,5 ml:n annoksessa.

Foclivia saattaa sisältää jäämiä valmistusprosessissa käytettävistä kananmuna- ja kanaproteiineista, ovalbumiinista, kanamysiinisulfaatista, neomysiinisulfaatista, formaldehydista, hydrokortisonia ja setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidista (ks. kohta 4.3).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Maidonvalkoinen neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Influenssan ehkäisy virallisesti julistetussa pandemiassa.

Foclivia-rokotetta tulee käyttää virallisen ohjeistuksen mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät (vähintään 18-vuotiaat): 0,5 ml valittuna päivänä.

Toinen rokoteannos tulee antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua.



Foclivia-rokotetta arvioitiin aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) 1, 22 päivän primaarirokotusohjelman jälkeen.

Tiedot kolmannelta rokoteannoksesta (tehoste), joka annettiin 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä rokoteannoksesta, ovat vähäisiä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### Pediatriset potilaat

Foclivia-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisillä ei ole vielä varmistettu. 6 kuukauden – 18 vuoden ikäisistä tutkimuspotilaista tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole tietoja käytettävissä.

#### Antotapa

Suojarokote tulee antaa lihaksensisäisenä injektiona hartialihakseen tai reiden etu-ulkosyrjään (lihassmassan määrän mukaan).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Aiemmin esiintynyt anafylaktinen (ts. hengenvaarallinen) reaktio jollekin tämän rokotteen aineosalle tai rokotteen sisältämille hivinjäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiinisulfaatti, neomysiinisulfaatti, formaldehydi, hydrokortisonia ja setyyliirimetyyliammoniumbromidi).

Pandemian yhteydessä tämän rokotteen antaminen voi kuitenkin olla asianmukaista aiemmasta anafylaksiasta huolimatta edellyttäen, että elvytysvälineet ovat tarvittaessa välittömästi käytettävissä. Ks. kohta 4.4.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Tämä rokote tulee antaa varoen henkilöille, joilla tiedetään olevan yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle, tiomersaalille sekä jäämille (kananmuna- ja kanaproteiinit, ovalbumiini, kanamysiinisulfaatti, neomysiinisulfaatti, formaldehydi, hydrokortisonia ja setyyliirimetyyliammoniumbromidi).

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden käytön yhteydessä, saatavilla on aina oltava asianmukainen hoitovaroitus ja valvonta rokotuksesta johtuvan harvinaisen anafylaktisen reaktion varalle.

Mikäli pandemian yhteydessä on mahdollista, kuumesairaalla potilaalla suojarokotuksen antamista tulee lykätä siihen asti kunnes kuume on hävinnyt.

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti. Foclivia-rokotteen annosta ihon alle ei ole tietoja. Hoitoalan ammattilaisten on punnittava rokotteen annon hyödyt ja mahdolliset riskit, jos potilaalla on trombositopenia tai jokin verenvuotohäiriö, jonka vuoksi lihakseen annettava injektio on vasta-aiheinen, elleivät mahdolliset hyödyt ole verenvuotoriskiä suuremmat.

#### Suojaus influenssaa vastaan

Influenssa A:lle (H5N1) ei ole olemassa immuniteettia osoittavaa suojauskorrelaattia.

Kaikille rokotetuille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta. Lisäksi vasta-ainevaste voi olla riittämätön suojan tuottamiseksi, jos potilaalla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressio.

Jonkin verran ristireaktiivista immuniteettia on havaittu muiden haarojen kuin rokotekannan haaran H5N1-virusia vastaan. Ei kuitenkaan tiedetä, kuinka suuressa määrin suoja voidaan saada aikaan muiden haarojen H5N1-kantoja vastaan (ks. kohta 5.1).

Koska toisen rokoteannoksen antamista suositellaan, on syytä huomata, että Foclivia-valmisteen ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden keskinäistä vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

Potilailla, jotka on rokotettu Foclivia-valmisteen kaltaisella MF59.1-adjuvanttia sisältävällä H1N1-pandemiarokotteella nimeltä Focetria, on raportoitu kouristuksia, joihin on voinut liittyä kuumetta, mutta Foclivia-valmisteen käytöstä vastaavia tietoja ei ole saatavilla.

Suurin osa kuumekouristustapauksista ilmeni pediatriisilla potilailla. Joitakin tapauksia havaittiin potilailla, joilla oli aiemmin ollut epilepsiaa. Epilepsiapotilaisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja lääkärin on ilmoitettava potilaille (tai potilaan vanhemmille) kouristusten mahdollisuudesta. (ks. kohta 4.8).

Synkopeeta (pyörtyminen) voi ilmetä minkä tahansa rokotuksen aikana, tai jopa ennen rokotusta, psykogeenisenä reaktiona injektioon. Siihen saattaa liittyä useita neurologisia merkkejä, kuten hetkellisiä näköhäiriöitä, parestesiaa ja toonis-kloonisia raajaliikkeitä toipumisen aikana. On tärkeää noudattaa oikeita menettelytapoja pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Foclivia voidaan antaa samanaikaisesti adjuvantoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa ja tällöin immunisaatio on tehtävä antamalla injektiot eri raajoihin.

Tietoja Foclivia-rokotteiden samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kuin adjuvantoimattomien kausi-influenssarokotteiden kanssa ei ole. Mikäli rokotteiden antamista samanaikaisesti toisen rokotteiden kanssa harkitaan, suojarokotus tulee antaa eri raajaan. Haittavaikutukset saattavat voimistua.

Samanaikainen immunosuppressanttihoito saattaa heikentää immunologista vastetta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tiedot naisista, jotka ovat tulleet raskaaksi MF59C.1-adjuvanttia sisältävien Foclivia- tai muiden pandeemisten rokotteiden kliinisten tutkimusten aikana olivat vähäisiä ja siten riittämättömiä jotta niistä olisi saatu tietoja rokotteeseen raskauden aikana liittyvistä riskeistä.

On kuitenkin arvioitu, että vuoden 2009 H1N1-pandemian aikana yli 90 000 naista rokotettiin raskauden aikana Focetria-rokotteella (Foclivia-rokotteiden kaltainen H1N1-pandemiarokote). Focetria sisältää saman määrän MF59C.1-adjuvanttia kuin Foclivia. Markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ja interventiotutkimus eivät osoita Focetria-rokotteiden käytöllä olevan suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia raskauteen. Lisäksi kaksi laajaa havainnoivaa tutkimusta, joiden tarkoitus oli arvioida Focetria-rokotteiden käytön turvallisuutta raskauden aikana, eivät osoittaneet raskaudenaikaisen diabeteksen, pre-eklampsian, keskenmenojen, kuolleena syntyneisyyden, alhaisen syntymäpainon, keskosouden, neonataalikuolemien tai synnynnäisten epämuodostumien suurempaa määrää lähes 10 000 rokotetulla, raskaana olevalla naisella ja heidän jälkeläisillään, kun heitä verrattiin rokottamattomiin verrokkeihin.

Terveystieteiden ammattilaisten on arvioitava hyötyjä ja mahdollisia riskejä, jotka liittyvät Foclivia-rokotteiden antamiseen raskaana oleville naisille ja otettava huomioon viralliset suositukset.

##### Imetys

Foclivia-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja. Mahdolliset hyödyt ja riskit äidille ja lapselle on arvioitava ennen Foclivia-rokotteiden antamista.

### Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole. Naaraskaniineilla tehdyissä kokeissa ei havaittu Foclivia-valmisteeseen liittyvää lisääntymis- eikä kehitystoksisuutta. Urosten hedelmällisyyttä ei ole arvioitu eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

- Kliiniset tutkimukset

#### Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja iäkkäillä (yli 18-vuotiailla) ilmenneet haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmaantuvuutta on arvioitu terveillä tutkimushenkilöillä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 4 300 aikuista ja iäkästä henkilöä, jotka saivat H5N1-rokotetta, johon on yhdistetty MF59C.1-adjuvantti (vähintään 7,5 µg hemagglutiniinia (HA)). Tämä rokote sisältää joko A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa. Tutkituista 3 872 oli 18–60-vuotiaita, 365 oli 61–70-vuotiaita ja 89 oli yli 70-vuotiaita. Joko A/turkey/Turkey/1/2005- tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävillä H5N1-rokotteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilit ovat keskenään vertailukelpoisia (ks. kohta 5.1). Adjuvantoiduilla, H5N3- tai H9N2-kantaa sisältävillä rokotteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten, joihin osallistui 80 henkilöä, tulokset olivat keskenään vertailukelpoisia.

Kaikissa tutkimuksissa yhdenmukainen suuntaus oli, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitiin vähemmän ennakoituja paikallisia haittavaikutuksia kuin ensimmäisen jälkeen.

Antigeeniannoksesta riippumatta lähes kaikki ennakoidut systeemiset haittavaikutukset raportoitiin rokotuspäivänä (päivä 1) tai kolmen sitä seuraavan päivän aikana.

Tiedot tehosteannoksen turvallisuudesta rajoittuvat kolmeen MF59C.1:llä adjuvantoidulla H5N1-rokotteella tehtyyn tutkimukseen, joissa rokote sisälsi A/Vietnam/1194/2004-kantaa (V87P1, V87P2) tai A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa (V87P1E1). Näihin tutkimuksiin osallistui 116 aikuista (18-60-vuotiaita) ja 56 iäkästä ( $\geq$  61-vuotiaita). Ennakoitujen haittavaikutusten ei raportoitu lisääntyneen, kun tehosteannos annettiin 6 tai 18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Reaktioiden raportoitiin lisääntyneen aikuisilla hieman, kun tehosteannos annettiin yli 18 kuukauden kuluttua aloitusrokotussarjan jälkeen. Iäkkäillä raportoidut ennakoidut haittavaikutukset lisääntyivät kolmannen tehosteannoksen jälkeen vain toiseen annokseen verrattuna.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) olivat samankaltaiset ja ne on lueteltu seuraavien MedDra-esiintymistiheyksien ja elinjärjestelmäluokkien mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq$  1/10), yleinen ( $\geq$  1/100, < 1/10); melko harvinainen ( $\geq$  1/1 000, < 1/100); harvinainen ( $\geq$  1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Hermosto	Päänsärky		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi	
Iho ja ihonalainen kudος		Hikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, väsymys, vilunväristykset, huonovointisuus	Pistoskohdan mustelma, kuume	Anafylaksia

Suurin osa näistä reaktioista häviää yleensä 1–2 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Erityisryhmille tehdyt kliiniset tutkimukset

Erityisryhmillä ilmeneviä haittavaikutuksia on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, V87\_25 ja V87\_26, joihin osallistui aikuisia (18-60-vuotiaita) ja iäkkäitä (≥ 61-vuotiaita) henkilöitä, jotka olivat joko terveitä tai joilla oli jokin perussairaus tai -sairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia.

MF59C.1:llä adjuvantoitu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -rokote								
Tutkimus V87_25					Tutkimus V87_26			
Potilaat, joilla oli sairaus			Terveet		Immuunivajeapotilaat		Terveet	
Aikuiset (20-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) *	Aikuiset (19-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-79-vuotiaat) *	Aikuiset (20-60-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) *	Aikuiset (18-59-vuotiaat) *	Iäkkäät (61-91-vuotiaat) *	
Tutkimushenkilöiden lkm	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*tutkimukseen osallistuneen populaation ikäjakauma

Molemmissa tutkimuksissa V87\_25 ja V87\_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmisteen turvallisuus terveillä aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä oli yhdenmukainen edellisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen kanssa. 18-60-vuotialta immuunivajepotilailta ilmoitettiin kuitenkin hieman lukumäärällisesti enemmän pahoinvointia (13,0 %). Lisäksi sekä aikuisilta että iäkkäiltä tutkimushenkilöiltä, jotka olivat immuunipuutteisia tai joilla oli perussairauksia, ilmoitettiin lukumäärällisesti enemmän nivelkipua (enintään 23,3 %).

Lisäksi näissä kahdessa tutkimuksessa kerättiin seuraavia ennakoituja haittavaikutuksia ja niitä raportoitiin esiintyneen seuraavin tiheyksin H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmistetta iästä tai terveydentilasta riippumatta saaneilla tutkimuspotilailla: ripuli (enintään 11,9 %), ruokahaluttomuus (enintään 10,9 %) ja oksentelu (enintään 1,7 %). Molemmissa tutkimuksissa potilailla, joilla oli perussairauksia ja immunosuppressiivisia sairauksia, raportoitiin esiintyneen enemmän ripulia, ruokahaluttomuutta ja oksentelua verrattuna terveisiin henkilöihin.

6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet  
haittavaikutukset

Kliininen tutkimus (tutkimus V87P6) toteutettiin H5N1 A/Vietnam/1194/2004-rokotteella yhdistettynä MF59C.1-adjuvanttiin (N = 334) verrattuna kausi-influenssarokotteeseen (N = 137).

Reaktogeenisuus oli iästä riippumatta suurempaa ensimmäisen annoksen jälkeen kuin toisen rokotuksen. Reaktogeenisuus kolmannen annoksen jälkeen, joka annettiin 12 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta, oli suurempi kuin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. Paikallisia haittavaikutuksia raportoineiden prosentuaalinen määrä oli suurempi vanhemmissa ikäluokissa, mikä johtui pääasiassa isommasta määrästä kipua koskevia raportteja. Pikkulapsilla yleisimmin raportoituja ennakoituja paikallisia haittavaikutuksia olivat ihon punoitus ja arkuus; yleisimmin raportoituja ennakoituja systeemisiä haittavaikutuksia olivat ärtyneisyys ja epätavallinen itku. Vanhemmilla lapsilla ja nuorilla yleisimmin raportoitu ennakoitu paikallinen haittavaikutus oli kipu; yleisimmin raportoituja ennakoituja systeemisiä haittavaikutuksia olivat väsymys ja päänsärky. Kuumeen yleisyys minkä tahansa annoksen jälkeen oli kaikissa ikäryhmissä korkeintaan 6 %.

	<b>Tutkimus V87P6 MF59C.1:lla adjuvantoitu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 - rokote</b>		
	<b>Ensimmäinen annos</b>	<b>Toinen annos (21 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen)</b>	<b>Kolmas annos (12 kuukautta toisen annoksen jälkeen)</b>
<b>Pikkulapset (6–35 kuukautta)</b>	<b>N = 145</b>	<b>N = 138</b>	<b>N = 124</b>
Kaikki haittavaikutukset	76 %	68 %	80 %
Paikalliset	47 %	46 %	60 %
Systeemiset	59 %	51 %	54 %
Kuume $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	0 %	0 %	0 %
Muut haittatapahtumat	54 %	49 %	35 %
<b>Lapset (3–8 vuotta)</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 85</b>
Kaikki haittavaikutukset	72 %	68 %	79 %
Paikalliset	66 %	58 %	74 %
Systeemiset	32 %	33 %	45 %
Kuume $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	4 %	2 %	6 %
Muut haittatapahtumat	36 %	31 %	19 %
<b>Nuoret (9–17 vuotta)</b>	<b>N = 93</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 83</b>
Kaikki haittavaikutukset	91 %	82 %	89 %
Paikalliset	81 %	70 %	81 %
Systeemiset	69 %	52 %	69 %
Kuume $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	0 %	1 %	2 %
Muut haittatapahtumat	30 %	27 %	22 %

Focetria (Foclivia-rokotteen kaltainen MF59.1:llä adjuvantoitu H1N1-pandemiarokote).

Focetria H1N1v-rokotuksen jälkeisellä viikolla ilmoitetut hättävähäikutukset 77:llä 3–8-vuotiaalla lapsella ja 80:lla 9–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella, jotka saivat 7,5 µg:n valmistetta:

	<i>Injektio 1</i>	<i>Injektio 2</i>
<b>Lapset (3–8-vuotiaat)</b>	<b>N = 77</b>	<b>N = 75</b>
<i>Mikä tahansa hättävähäikutus</i>	74 %	69 %
<i>Paikallinen</i>	62 %	56 %
<i>Systeeminen</i>	39 %	35 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	4 %	1 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	0 %	1 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	0 %	0 %
<i>Muu hättävähäikutus</i>	14 %	17 %
<b>Nuoret (9–17-vuotiaat)</b>	<b>N = 80</b>	<b>N = 79</b>
<i>Mikä tahansa hättävähäikutus</i>	79 %	66 %
<i>Paikallinen</i>	70 %	58 %
<i>Systeeminen</i>	45 %	30 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	3 %	1 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	0 %	0 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	0 %	0 %
<i>Muu hättävähäikutus</i>	13 %	10 %

Tiedot 3–17-vuotiaista lapsista ja nuorista osoittavat lievää reaktogeenisuuden vähenemistä toisen annoksen jälkeen ilman kuumetapausten määrän nousua.

Hyvin yleiset 3–17-vuotiaalla lapsilla ja nuorilla ilmoitetut hättävähäikutukset:  
Kipu, induraatio ja eryteema, huonovointisuus, lihaskipu, päänsärky ja väsymys.

Focetria H1N1v-rokotuksen jälkeisellä viikolla ilmoitetut hättävähäikutukset 73:llä 6–11 kuukauden ikäisellä imeväisellä ja 73:lla 12–35 kuukauden ikäisellä pikkulapsella, jotka saivat 7,5 µg:n valmistetta:

	<i>Injektio 1</i>	<i>Injektio 2</i>
<b>Imeväiset (6–11 kuukauden ikäiset)</b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 68</b>
<i>Mikä tahansa hättävähäikutus</i>	79 %	65 %
<i>Paikallinen</i>	44 %	26 %
<i>Systeeminen</i>	70 %	56 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	11 %	9 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	3 %	4 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	0 %	0 %
<i>Muu hättävähäikutus</i>	32 %	31 %
<b>Pikkulapset (12–35 kuukauden ikäiset)</b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 71</b>
<i>Mikä tahansa hättävähäikutus</i>	70 %	71 %
<i>Paikallinen</i>	51 %	49 %
<i>Systeeminen</i>	60 %	49 %
<i>Kuume ≥ 38–38,9 °C</i>	10 %	11 %
<i>Kuume 39–39,9 °C</i>	4 %	1 %
<i>Kuume ≥ 40 °C</i>	1 %	0 %
<i>Muu hättävähäikutus</i>	21 %	24 %

Tiedot 6–35 kuukauden ikäisistä imeväisistä ja pikkulapsista osoittavat lievää reaktogeenisuuden vähenemistä toisen annoksen jälkeen ilman kuumetapausten määrän nousua.

Hyvin yleiset 146:lla 6–35 kuukauden ikäisellä imeväisellä ja pikkulapsella ilmoitetut hättävähäikutukset:

Arkuus, eryteema, ärtyneisyys, epätavallinen itku, uneliaisuus, ripuli, oksentaminen ja ruokailutottumusten muutos. Induraatio ja ekkymoosi olivat hyvin yleisiä haittavaikutuksia pikkulapsilla, mutta harvinaisempia imeväisillä.

- Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Foclivia-valmisteesta ei ole saatavilla markkinoille tulon jälkeistä tietoa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen Focetria-rokotteella (samanlainen H1N1-pandemiarokote kuin Foclivia), joka sisältää saman määrän MF59C.1 -adjuvanttia kuin Foclivia, ja joka on hyväksytty käytettäväksi yli 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, aikuisilla ja iäkkäillä:

Veri ja imukudos

Lymfadenopatia.

Immuunijärjestelmä

Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien dyspnea, bronkospasmi, kurkunpään edeema, joka johtaa harvinaisissa tapauksissa sokkiin, angioedeema.

Hermosto

Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen. Neurologiset häiriöt, kuten neuralgia, parestesiat, kouristukset ja neuriitti.

Sydän

Palpitaatio, takykardia.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä.

Ruoansulatuselimistö

Maha- ja suolistohäiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja ripuli.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, urtikaria tai määrittelemätön ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Astenia.

Seuraavia haittatapahtumia on lisäksi raportoitu kaikilla ikäryhmillä kausittaisten adjuvantoimattomien trivalenttien rokotteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä MF59-adjuvanttia sisältävän trivalentin kausittaisen influenssaa vastaan annettavan komponenttirokotteen osalta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäille vähintään 65-vuotiaille henkilöille:

Veri ja imukudos

Trombosytopenia (joissakin tapauksissa peruuntuva verihiutalemäärä alle 5000/mm<sup>3</sup>).

Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä.

Verisuonisto

Vaskuliitti, johon saattaa liittyä ohimeneviä munuaisoireita.

Iho ja ihonalainen kudus  
Erythema multiforme.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yli yhden viikon ajan kestävä laaja turvotus raajassa, johon rokote on pistetty; selluliitin kaltainen reaktio antopaikassa (joissakin tapauksissa yli 10 cm:n alueelle ulottuva turvotus, kipu ja punoitus, joka kestää yli 1 viikon).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Pandemiavalmuisrokotteet sisältävät influenssa-antigeenejä, jotka poikkeavat ajankohtaisesti esiintyvien influenssavirusten antigeeneistä. Näitä antigeenejä voidaan pitää ”uusina” antigeeneinä ja ne simuloivat tilanteen, jossa rokotteen kohderyhmä on immunologisesti naiivi. Pandemiavalmuisrokotteella saadut tiedot tukevat pandemiarokotteelle todennäköisesti käytettävää rokotusstrategiaa: pandemiavalmuisrokotteilla saatu kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskeva tieto on olennaista pandemiarokotteille.

Immuunivaste MF59C.1-adjvanttiin yhdistetylle H5N1-rokotteelle, joka sisältää A/Vietnam/1194/2004- tai A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa.

#### Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Vaiheen II kliiniseen tutkimukseen (V87P1), joka toteutettiin MF59C.1:llä adjuvantoidulla A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävällä H5N1-rokotteella, osallistui 312 tervettä aikuista. 156 tutkimuspotilaalle annettiin kaksi rokoteannosta, jotka sisälsivät 7,5 µg hemagglutiniini (HA)/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 149 tutkimushenkilöllä.

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (V87P13) osallistui 2 693 aikuista tutkimushenkilöä, joista 2 566 sai kaksi annosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotetta, joka sisältää 7,5 µg HA/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin tutkimushenkilöiden osajoukossa (N = 197).

Kolmannessa kliinisessä tutkimuksessa (V87P11) 194 aikuista tutkimushenkilöä sai kaksi annosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -rokotetta, joka sisältää 7,5 µg HA/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 182 tutkimushenkilöllä.

Aikuisilla serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\*

H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-kannan

anti-HA-vasta-aineelle yksittäisellä radiaalisella hemolyysestillä (SRH- testillä) mitattuna olivat seuraavat:



Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 149	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 197	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=182
Serosuojaluku (95 % CI)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Serokonversioluku (95 % CI)**	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 69	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 128	-
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Serosuojaluku (95 % CI)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	-
Serokonversioluku (95 % CI)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	-
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-

\* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup> tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm<sup>2</sup>) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seroposiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n geometristen suhteiden keskiarvot (GMR)

Mikroneutralisaatiotestillä (MN) määritetty serosuojaluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa (tutkimukset V87P1 ja V87P13) vastaan oli 67 % (60–74) – 85 % (78–90) ja serokonversioluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 65 % (58–72) – 83 % (77–89). Mikroneutralisaatiotestillä määritetty immuunivaste rokotukselle on samansuuntainen kuin SRH:n määrittämisessä saadut tulokset.

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralisaatiotestillä (MN) mitattu serosuojaluku homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan oli 85 % (79–90) ja serokonversioluku oli 93 % (89–96). MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Vasta-aineiden säilyminen primaarirokotusten jälkeen määritettiin tässä potilasjoukossa hemagglutinaation inhibitio -menetelmällä (HI), SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä. Päivän 202 vasta-ainepitoisuudet olivat pienentyneet 20–50 % aikaisemmista pitoisuuksista verrattuna 43 päivää primaarirokotusohjelman jälkeen saavutettuihin vasta-ainepitoisuuksiin.

#### Iäkkäät (≥ 61-vuotiaat)

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 61-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkimushenkilöillä (pieni osa tutkimushenkilöistä oli yli 70-vuotiaita; N = 123) SRH:n määrittämisessä mitattu serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* MF59C.1:llä adjuvantoidun H5N1-rokotteen (A/Vietnam/1194/2004- ja A/turkey/Turkey/1/2005-kannan) anti-HA-vasta-aineelle olivat seuraavat:

Anti-HA vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 84 <sup>a</sup>	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 210 <sup>b</sup>	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 132 <sup>c</sup>
Serosuojaluku (95 % CI)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 66	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 143
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Serosuojaluku (95 % CI)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

<sup>a</sup> 62-88-vuotiaita; <sup>b</sup> 61-68-vuotiaita; <sup>c</sup> 61-89-vuotiaita

\* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm<sup>2</sup> tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm<sup>2</sup>) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n GMR:t

Mikroneutralisaatiotestillä määritetty serosuojaluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan (tutkimukset V87P1 ja V87P13) oli 57 % (50–64) – 79 % (68–87) ja serokonversioluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 55 % (48–62) – 58 % (47–69). Mikroneutralisaatiotestin tulokset, jotka olivat samankaltaisia kuin SRH:n määrittystulokset, osoittivat iäkkäiden potilasjoukossa vahvan immuunivasteen rokotussarjan antamisen jälkeen.

Tutkimuksessa V87P11 mikroneutralisaatiotestillä (MN) mitattu serosuojaluku homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan oli 68 % (59–75) ja serokonversioluku oli 81 % (74–87). MN-testillä mitattu immuunivaste rokotukseen vastaa SRH-testillä saatuja tuloksia.

Hemagglutinaation inhibitio -menetelmällä, SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä määritetty vasta-aineiden säilyminen primaarirokotusohjelman jälkeen pienentyi tässä potilasjoukossa 50 %:sta 20 %:iin rokotuksen jälkeisestä tasosta päivänä 202 verrattuna päivään 43 primaarirokotusohjelman jälkeen hemagglutinaation inhibitio -menetelmällä, SRH-testillä ja mikroneutralisaatiotestillä määritettynä. Enintään 50 %:lla (N = 33) iäkkäistä 62-88-vuotiaista henkilöistä, jotka olivat saaneet immunisaation MF59C.1:llä adjuvantoidulla, A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävällä H5N1-rokotteella tutkimuksessa V87P1, oli serosuoja kuusi kuukautta rokotuksen jälkeen.

Kolmas (tehoste) annos H5N1-rokotetta yhdessä MF59C.1:n kanssa annettiin kuusi kuukautta primaarirokotusohjelman jälkeen. Tulokset on osoitettu SRH:n määrittelyksellä.

SRH:n määrittelyksessä todettu serosuojaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat seuraavat:

	Tutkimuksen V87P1 aikuiset, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimuksen V87P2 aikuiset, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimuksen V87P1 iäkkäät, A/Vietnam/1194/2004 tehoste toisen annoksen jälkeen
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Serosuojaluku (95 % CI)*	89 % (79–95)	85 % (55-98)	84 % (69–94)
Serokonversioluku (95 % CI)**	83 % (72–91)	69 % (39-91)	63 % (46–78)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46–7,66)

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seroposiitivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n GMR:t

- Aikuisia ja iäkkäitä henkilöitä koskevat supportiiviset tiedot

Kahdessa annoshakututkimuksessa 80 aikuista sai adjuvantoidun pandemiavalmiusrokotteen (H5N3 tai H9N2). Kaksi annosta H5N3 (A/Duck/Singapore/97) -kantaa sisältävää rokotetta annettiin kolmena eri annostuksena (7,5; 15 ja 30  $\mu\text{g}$  HA/annos) kolmen viikon välein.

Seeruminäytteitä verrattiin alkuperäiseen H5N3:een ja myös useisiin H5N1-isolaatteihin.

SRH:n määrittelyssä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 100 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 100 % serokonversion kahden 7,5  $\mu\text{g}$ :n injektion jälkeen. Adjuvantoidun rokotteen todettiin myös indusoivan vasta-aineita, jotka muodostivat ristisuojan vuonna 2003 ja 2004 eristettyjä H5N1-kantoja vastaan, mikä osoittaa tiettyä antigeenistä siirtymää alkuperäisiin kantoihin verrattuna.

Kaksi annosta H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) -kantaa sisältävää rokotetta annettiin neljänä eri annostuksena (3,75; 7,5; 15 ja 30  $\mu\text{g}$  HA/annos) neljän viikon välein. HI-määrittelyssä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 92 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 75 % serokonversion kahden 7,5  $\mu\text{g}$ :n injektion jälkeen.

### Ristireaktiivisuus

*H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa ja A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan*

### Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Sekä toisen että kolmannen rokotuksen jälkeen havaittiin jonkin verran heterologista immuunivastetta H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 -kantaa (NIBRG23; haara 2.2.1) ja H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2 kantoja vastaan.

Toisen annoksen jälkeen 1860-vuotiaiden aikuisten serosuojaaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=70	Tutkimus V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=60	Tutkimus V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=30	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197
SRH	Serosuojaaluku (95 % CI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	NA†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Serosuojaaluku (95 % CI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonversioluku (95 % CI)°	NA†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* SRH:n GMR:t

† Tutkimuksessa V87P1: lähtötilanteessa ei testattu

° mitattu HI-testillä  $\geq 40$

°° HI:n GMR:t

Edellä olevassa taulukossa esitettyjen kliinisten tutkimusten V87P12, V87P3 ja V87P13 MN-tulokset osoittivat, että serosuojaaluku A/turkey/Turkey/2005-kantaa vastaan oli 10 % (2-27) - 39 % (32-46) ja serokonversioluku oli 10 % (2-27) - 36 % (29-43). MN-tulokset osoittivat GMR:n A/turkey/Turkey/2005-kantaa vastaan olevan 1,59–2,95.

#### Iäkkäät ( $\geq 61$ -vuotiaat)

Toisen annoksen jälkeen iäkkäiden  $\geq 61$ -vuotiaiden aikuisten serosuojaaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/05/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

	Anti-HA-vasta-aine	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=37	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=207
SRH	Serosuojaaluku (95 % CI)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Serokonversioluku (95 % CI)*	NA***	48 % (41-55)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Serosuojaaluku (95 % CI)°	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Serokonversioluku (95 % CI)°	NA***	19 % (14-25)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

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

- \*\* SRH:n GMR:t
- mitattu HI-testillä  $\geq 40$
- HI:n GMR:t
- \*\*\* SRH:n GMR:t

Edellä olevassa taulukossa esitettyjen kliinisten tutkimusten MN-tulokset osoittivat, että serosuojaaluku A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan oli 11 % (3-25) (tutkimus V87P1) - 30 % (24-37) (tutkimus V87P13) ja serokonversioluku oli 25 % (19-31) tutkimuksessa V87P13. Tutkimuksen V87P13 MN-tulokset osoittivat GMR:n A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan olevan 2.01 (1,78-2,26).

*A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste  
A/Indonesia/5/2005-kantaa ja A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan*

Tutkimuksessa V87P11 havaittiin toisen rokotuksen jälkeen heterologinen immuunivaste A/Indonesia/5/2005kantaa (haara 2.1) vastaan, mikä viittaa haaran 2.2.1 rokotteen ristireaktiivisuuteen haaran 2.1 kantoja vastaan.

Toisen rokotuksen jälkeen aikuisten (18-60-vuotiaiden) ja iäkkäiden ( $\geq 61$ -vuotiaiden) serosuojaaluku\*, serokonversioluku\*\* ja serokonversiokerroin\*\*\* H5N1 A/Indonesia/5/2005 -kannan ja A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineille olivat SRH-testillä ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine		V87P11 aikuiset (18-60-vuotiaat) N=186		V87P11 iäkkäät ( $\geq 61$ -89-vuotiaat) <sup>a</sup> N=142	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Serosuojaaluku (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serosuojaaluku (95 % CI) <sup>◦</sup>	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversioluku (95 % CI) <sup>◦</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) <sup>◦◦</sup>	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

<sup>a</sup> tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

\* Serosuoja: SRH-alue  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti SRH-alue  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seroposiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* SRH:n GMR:t

◦ mitattu HI-testillä  $\geq 40$

◦◦ HI:n GMR:t

A/Indonesia/5/2005-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojaaluvun olevan aikuisilla (18-60-vuotiailla) 38 % (31-45) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) 14 % (8-20), serokonversioluvun olevan aikuisilla 58 % (50-65) ja iäkkäillä 30 % (23-38) ja lisäksi GMR:n olevan aikuisilla 4,67 (3,95-5,56) ja iäkkäillä 2,19 (1,86-2,58).

A/Vietnam/1194/2004-kannan MN-tulokset osoittivat serosuojaaluvun olevan aikuisilla (18-60-vuotiailla) 10 % (6-16) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) 6 % (3-11), serokonversioluvun olevan aikuisilla 19 % (13-25) ja iäkkäillä 7 % (4-13) ja GMR:n olevan aikuisilla 1,86 (1,63-2,12) ja iäkkäillä 1,33 (1,17-1,51).

### Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti:

Kerta-annos MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotetta tuotti voimakkaan ja nopean serologisen vasteen henkilöille, jotka olivat 6-8 vuotta aikaisemmin saaneet kaksi annosta toista rokotetta, jossa oli sama koostumus mutta kantana H5N3.

Vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa (V87P3) aikuisille 18-65-vuotiaille, jotka olivat 6-8 vuotta aiemmin saaneet 2 annosta MF59-adjuvanttia sisältävää H5N3-rokotetta /A/Duck/Singapore/97, annettiin kaksi tehosteannosta MF59C.1:llä adjuvantoitua H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotetta. SRH-tulokset ensimmäisen annoksen jälkeen (mikä jäljittelee prepandeemista peruserokotussarjaa ja yhtä heterologista tehosteannosta) osoittivat serosuojaluvun ja serokonversioluvun olevan 100 % (74-100) ja nousun SRH-alueella olevan 18-kertainen (GMR).

### Vaihtoehtoiset rokoteohjelmat:

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin neljää eri rokotusohjelmaa 240 iältään 18-60-vuotiaalla aikuisella. Toisen annoksen ajankohta oli joko 1, 2, 3 tai 6 viikkoa MF59C.1:llä adjuvantoidun H5N1 A/Vietnam/1194/2004-rokotteen ensimmäisen annoksen jälkeen. Kaikissa rokotusohjelmaryhmissä saavutettiin SRH-testillä mitattuna korkeat vasta-ainepitoisuudet kolmen viikon kuluttua toisesta rokotuksesta. SRH-serosuojaluvut vaihtelivat välillä 86-98 %, serokonversioluvut välillä 64-90 % ja GMR vaihteli välillä 2,92-4,57. Immuunivaste oli heikoin ryhmässä, jossa toinen annos annettiin viikon kuluttua, ja voimakkaampi ryhmässä, joissa antoväli oli pidempi.

### Henkilöt, joilla oli perussairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia:

H5N1-valmisteen (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeenisuutta aikuisilla (18-60-vuotiaat) ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiaat) potilailla, joilla on perussairauksia (tutkimus V87\_25) tai immunosuppressiivisia sairauksia (kyseessä pääasiassa HIV-infektiopotilaat) (tutkimus V87\_26) arvioitiin verrattuna terveisiin aikuisiin (18-60-vuotiaat) ja iäkkäisiin ( $\geq 61$ -vuotiaat) kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailuvalmisteena käytettiin trivalenttia inaktivoitua MF59-adjuvanttia sisältävää kausi-influenssaan käytettävää komponenttirokotetta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla henkilöillä). Tutkimuspotilaista 96 oli yli 70-vuotiaita tutkimuksessa V87\_25 ja tutkimuksessa 87\_26 vastaavasti 67 tutkimuspotilasta oli yli 70-vuotiaita. Molemmissa tutkimuksissa H5N1-valmisteen A/turkey/Turkey/1/2005, immunogeenisuus osoitettiin HI-, SRH- ja MN-määrittelyillä sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen.

Keskimääräinen geometrinen alue\*, serosuojaluku\*, serokonversioluku\* ja serokonversiokerroin\*\* H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan anti-HA-vasta-aineelle olivat SRH-testillä 21 vuorokautta toisen annoksen jälkeen mitattuna seuraavat:

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20-60-vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (19-60-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-79-vuotiaat) <sup>a</sup>
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Potilaat, joilla oli sairaus N=140	Terveet N=57	Potilaat, joilla oli sairaus N=143	Terveet N=57
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Serosuojaluku (95 % CI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversioluku (95 % CI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)

Tutkimus V87_26				
	Aikuiset (20- 60- vuotiaat) <sup>a</sup>	Aikuiset (18-59-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-84-vuotiaat) <sup>a</sup>	Iäkkäät (61-91-vuotiaat) <sup>a</sup>
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Immuuni- puutteiset N=143	Terveet N=57	Immuuni- puutteiset N=139	Terveet N=62
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (18,89–30,26)
Serosuojaluku (95 % CI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversioluku (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

\* mitattu SRH-testillä: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$ , serokonversio: SRH-alue  $\geq 25 \text{ mm}^2$  henkilöillä, joilla lähtötilanteen SRH-alue  $\leq 4 \text{ mm}^2$  tai SRH-alueen suureneminen vähintään 50 % henkilöillä, joilla SRH-alue  $> 4 \text{ mm}^2$ .

\*\* SRH:n GMR:t

Näiden kahden kliinisen tutkimuksen HI-tuloksissa arvot olivat alhaisempia kuin aiemmissa tutkimuksissa raportoidut arvot. Serokonversioluvut homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan vaihtelivat terveillä aikuisilla välillä 37,50-43,10 % ja aikuisilla, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, vastaavasti välillä 19,18-26,47 %. Terveillä iäkkäillä henkilöillä serokonversioluvut vaihtelivat välillä 21,43-30,6 % ja iäkkäillä henkilöillä, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, välillä 24,49-27,86 %. Samanlaisia trendejä havaittiin serosuojalukujen osalta molemmissa tutkimuksissa.

MN-luvut homologista A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa vastaan osoittavat serokonversioluvun olevan terveillä aikuisilla 66,67 % ja aikuisilla, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, vastaavasti välillä 33,57-54,14 % Terveillä iäkkäillä henkilöillä serokonversioluvut vaihtelivat välillä 24,39-29,03 % ja iäkkäillä henkilöillä, joilla oli immunosuppressiivisia sairauksia tai perussairauksia, välillä 31,65-39,42 %. Samanlaisia trendejä havaittiin serosuojalukujen osalta molemmissa tutkimuksissa.

Sekä tutkimuksessa V87\_25 että tutkimuksessa V87\_26 todetut vasta-aineiden alemmat pitoisuudet (mitattuina HI-, SRH- ja MN-testeillä) ja alentuneet serosuojaluvut aikuisilla ja iäkkäillä ( $\geq 61$ -vuotiailla) henkilöillä, joilla oli perussairaus tai immunosuppressiivinen sairaus, viittaavat siihen, että H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei välttämättä saa näillä henkilöillä aikaan samantasoista suojaa A/H5N1-kantaa vastaan kuin terveillä aikuisilla (ks. kohta 4.4). Näistä tutkimuksista saatiin vain vähän immunogeenisuustietoja henkilöiltä, joilla oli joitakin perussairauksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminta, ääreisverisuonisairaus) ja immunosuppressiivisia sairauksia (erityisesti elinsiirteen saajat, syöpähoitoa parhaillaan saavat potilaat). Näissä tutkimuksissa myös terveillä iäkkäillä henkilöillä mitattiin pienempiä vasta-ainepitoisuuksia ja pienempiä serosuojalukuja homologista H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa vastaan verrattuna terveisiin aikuisiin, vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat riittävien immunogeenisten vasteiden induktion H5N1-kantoja vastaan (katso edeltä iäkkäitä koskevia tietoja).

- Saatavilla olevat pediatrien potilaiden tutkimustiedot

Kliiniseen tutkimukseen (V87P6), joka toteutettiin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -rokotteella yhdistettynä MF59C.1-adjvanttiin, osallistui 471 lasta, jotka olivat iältään 6 kuukaudesta 17 vuoteen. Tutkimuksessa annettiin kaksi 7,5  $\mu\text{g}$  annosta kolmen viikon välein ja kolmas annos 12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Kaikki ikäryhmät (so. 6–35 kuukautta, 3–8 vuotta ja 9–17 vuotta) saavuttivat kolme viikkoa toisen rokotuksen jälkeen (päivänä 43) korkeat vasta-ainepitoisuudet

A/Vietnam/1194/2004-kannalle SRH:n ja hemagglutinaation inhibition määrittelyksellä mitattuna, ks. seuraava taulukko. Tässä tutkimuksessa ei havaittu rokotukseen liittyneitä vakavia haittatapahtumia.

		<b>Pikkulapset (6–35 kuukautta)</b>	<b>Lapset (3–8 vuotta)</b>	<b>Nuoret (9–17 vuotta)</b>
		<b>N = 134</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 89</b>
HI	Serosuojaluku (95 % CI) Päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) Päivä 43 – päivä 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	Serokonversioluku (95 % CI) Päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
		<b>N = 133</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 90</b>
SRH	Serosuojaluku (95 % CI) Päivä 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) Päivä 43 – päivä 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	Serokonversioluku (95 % CI) Päivä 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)

Mikroneutralisaatiotestin tulokset A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan osoittivat serosuojaluvun olevan 99 % (95 % CI: 94–100), serokonversioluvun 97 % (95 % CI: 91–99) – 99 % (95 % CI: 96–100) ja geometrinen suhteiden keskiarvon (GMR) 29 (95 % CI: 25–35) – 50 (95 % CI: 44–58).

#### Focetria H1N1v:n immunogeenisuustulokset (tutkimus V111\_03):

Tutkimukseen osallistui 70 9–17-vuotiasta lasta ja nuorta, 60 3–8-vuotiasta lasta, 58 12–35 kuukauden ikäistä lasta ja 49 6–11-kuukauden ikäistä imeväistä, joille annettiin kaksi 7,5 µg:n Focetria-annosta. HI-määrittelyksellä mitattu serosuojaluku ja serokonversioluku ja serokonversiokerroin ilmaistuna HI:n geometrisena keskiarvona H1N1:n anti-HA-vasta-aineelle arvioitiin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. CHMP:n aikuisille (18–60-vuotiaille) määrittelemät immunogeenisuuskriteerit täyttyivät sekä 1. että 2. annoksen jälkeen kaikissa yllä mainituissa ikäryhmissä (sekä perusjoukossa että lähtötilanteessa seronegatiivisina olleiden alajoukossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Foclivia-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän aktiivisessa immunisaatiossa A-tyypin influenssaviruksen H5N1-alatyyppejä vastaan. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatriksen potilaiden hoidossa.

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot Foclivia-valmisteesta ja MF59C.1-adjuvanttia sisältävästä kausi-influenssarokotteesta eivät osoita erityistä vaaraa ihmisille toistuvaa annostoksisuutta, paikallista sietokykyä, naisten hedelmällisyyttä ja reproduktiivista ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kaliumkloridi  
Kaliumdivetyfosfaatti  
Dinatriumfosfaattidihydraatti  
Magnesiumkloridiheksahydraatti  
Kalsiumklorididihydraatti  
Tiomersaali  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

1 vuosi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2—8 °C). Ei saa jäätyä. Hävitä rokote, jos se on ollut jäätynyt. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

5,0 ml 10 annoksen injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on männän tulppa (halobutylikumi).  
Pakkauskoko: 10.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ravista moniannosinjektiopulloa kevyesti aina ennen rokoteannoksen (0,5 ml) ottamista ruiskuun. Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste. Tarkista suspensio visuaalisesti ennen antoa. Jos siinä on hiukkasia ja/tai suspension ulkonäössä on jotain poikkeavaa, rokote on hävitettävä.

Vaikka moniannosinjektiopulloissa oleva Foclivia sisältää säilytysainetta, joka estää mikrobien kasvua, moniannosinjektiopullon kontaminaatoriskin minimointi jokaisen annoksen vetämisen yhteydessä on käyttäjän vastuulla.

Kirjaa ensimmäisen annoksen ottamispäivämäärä ja -aika injektiopullon etikettiin.

Palauta moniannosinjektiopullo käyttökertojen välillä suositeltuihin säilytysolosuhteisiin 2–8 °C:n lämpötilaan. Moniannosinjektiopullo on suositeltavaa käyttää 24 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen ottamisesta.

Saatavilla olevien tietojen mukaan moniannosinjektiopulloja voidaan käyttää enintään 72 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen, mutta tällaisia pidennettyjä säilytysjaksoja ei suositella. Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/577/004

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.10.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.10.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT  
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN  
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA  
MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Iso-Britannia

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

Foclivia-rokotetta voidaan markkinoida ainoastaan, kun WHO/EU on virallisesti julistanut influenssapandemian, sillä ehdolla, että Foclivia-rokotteen myyntiluvan haltija ottaa virallisen pandeemisen viruskannan huomioon.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Pandemiatilanteen ulkopuolella normaalit PSUR:ien toimitusvälit ja formaatti säilytetään, lisättyinä AESI:n ja mahdollisten adjuvantteihin liittyvien haitallisten tapausten erityistarkastelulla. Tähän tulisi sisällyttää tiedot menossa olevista tutkimuksista, tai ”mock-up” kantojen todellisesta käytöstä, mikäli sovellettavissa, sekä kaikki adjuvanttijärjestelmän kannalta oleelliset turvallisuustiedot.

Pandemiatilanteessa resurssit tulisi keskittää pandemian aikana käytettyjen influenssarokotteiden turvallisuusprofiilin oikein ajoitettuun ja tehokkaaseen seurantaan. Lisäksi 6 kuukauden jakso saattaa olla liian pitkä, jotta voitaisiin arvioida sellaisen rokotteen turvallisuutta, jolle odotetaan korkeaa altistumistasoa hyvin lyhyellä aikavälillä. Tästä syystä 6 kuukauden välein tai kerran vuodessa laadittava PSUR, joka osuu pandemian ajanjaksolle, korvataan kuukausittain laadittavilla ”yksinkertaistetuilla PSUR:eilla” (S-PSUR), joihin liitetään yhteenveto rokotteen jakelusta.

- Toimitusväli:
  - Aika lasketaan ensimmäisestä maanantaista ensimmäisen rokote-erän lähetyksen jälkeen.
  - Ensimmäinen tietojen lukitsemiskohta on 30 vuorokauden kuluttua.
  - S-PSUR toimitetaan esittelijälle ja CHMP-jäsenille päivänä 45.
  - Esittelijän arviointiraportti annetaan kiertoon CHMP-jäsenille päivänä 50.
  - CHMP:n raportti toimitetaan rokotteen valmistajille päivänä 55.
  - Raportoinnin tulee tapahtua kuukausittain ensimmäisten 6 kuukauden aikana.
  - Myyntiluvan haltija ja (yhteis-)esittelijä tarkastavat jaksottaisuuden 6 kuukauden välein.

Sitten kun CHMP:n kanssa on sovittu, että S-PSUR:it eivät enää ole tarpeellisia, täydellinen PSUR, joka kattaa ajanjakson viimeisen rutiini-PSUR:in tietojen lukitsemiskohdasta alkaen, toimitetaan esittelijän kanssa sovittavan määräajan puitteissa.

- Yksinkertaistetun PSUR:in formaatti:

PSUR:iin tulisi sisällyttää vain spontaanisti raportoituja tietoja. Kertomuksen tulee sisältää seuraavat aggregaattitietotaulukot (käyttäen Liitteessä 2 esitettyjä ennaltamääritettyjä malleja).

1. Yleiskatsaus kaikista spontaaneista tapauksista maakohtaisesti, ositettuna raporttityypin (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei) ja vakavuuden mukaan raportin kattamalta ajanjaksolta ja kumulatiivisesti.
2. Yleiskatsaus kaikista spontaaneista SOC-, High Level Term (HLT)- ja Preferred Term (PT) -haittavaikutuksista, ositettuna raporttityypin mukaisesti (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei) mukaan lukien kuolemaan johtaneiden raporttien osuus, raportin kattamalta ajanjaksolta ja kumulatiivisesti.
3. Erityisen mielenkiintoiset haittatapahtumat, AESI:t, tulee osittaa raporttityypin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei). AESI:t määritellään seuraavasti:
 

- Neuritis:	PT “Neuritis”
- Kouristus:	suppea SMQ “Kouristukset”
- Anafylaxia:	suppea SMQ “Anafylaktinen reaktio” ja suppea SMQ “Angioedema”
- Aivokuume:	suppea SMQ “Ei-tarttuva aivokuume”
- Suonitulehdus:	suppea SMQ “Suonitulehdus”
- Guillain-Barrén oireyhtymä:	suppea SMQ “Guillain-Barrén oireyhtymä”
- Myeliinikato: tässä	suppea SMQ “Myeliinikato” (koska GBS on myös mukana SMQ:ssa, näiden kahden kategorioiden tapausten numero päällekkäistyy).
- Bellin halvaus:	PT “Bellin halvaus”
- Rokotevika:	PT “Rokotevika”.
4. Vakavat, luetteloimattomat haittavaikutukset (SOC, HLT, PTs) ositettuna raporttityypin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei), raportin kattamalta ajanjaksolta ja kumulatiivisesti.
5. Kaikki spontaanit haittavaikutukset ikäryhmittäin, SOC, HLT ja PT –jaon mukaan, ositettuna raporttityypin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei), raportin kattamalta ajanjaksolta ja kumulatiivisesti. Käytetään seuraavia ikäryhmiä: < 2 vuotta, 2–8 vuotta, ≥ 9 vuotta.
6. Kaikki spontaanit haittavaikutukset (SOC, HLT, PT), joita esiintyy raskaana olevilla naisilla, ositettuna raporttityypin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei), raportin kattamalta ajanjaksolta ja kumulatiivisesti.

Tietoja kerätessä tulee noudattaa seuraavia periaatteista:

- Taulukkoa 1 lukuunottamatta, kaikki taulukot perustuvat reaktioiden määrään (esitetty ensisijaisen ajanjakson [PT] mukaan ja jaoteltu elinjärjestelmän mukaan [SOC] sekä High Level Term [HLT] mukaan) eikä tapausten määrään.
- Kaikki taulukot perustuvat geneeriseen, ei tuotekohtaiseen tietoon<sup>1</sup>. Tuotekohtaiset tiedot voidaan arvioida signaalin lopullisessa arvioinnissa
- “Kumulatiivisesti” tarkoittaa rokotteen käytön aloittamisesta lähtien; tapauksia, joita ei ole raportoitu kiinnostuksen kohteena olevan ajanjakson aikana, ei tulisi esittää taulukoissa.
- Kaikki ei-lääketieteellisesti vahvistetut tapaukset ovat sellaisia, jotka on lisätty tietokantaan tietojen lukitsemiskohdassa. Ne tapaukset, joita ei vielä ole lisätty, tulisi raportoida seuraavassa S-PSUR:issa.
- Linjalistus kuolemaan johtaneista tapauksista esitetään liitteenä.

Raportin yhteydessä tulisi esittää lyhyt yhteenveto, jossa tulee korostaa vahvistettuja signaaleja ja erityisesti huomioitavia alueita, ottaen huomioon tiedot, joita ilmenee kohdassa 4.5. kuvatussa prospektiivisestä kokonaistutkimuksesta. Mikäli esiintyy useita signaaleja, tulee asettaa etusijalle signaalin loppuarviointi, jonka yhteydessä tulisi esittää asianmukaiset määräajat täydellisen signaalin arviointiraportin antamiselle.

#### Raportti rokotteen jakelusta

Jotta turvallisuusraportti olisi oikeassa asiayhteydessä, raportin mukana tulisi toimittaa yhteenveto rokotteen jakelusta, jossa tulisi antaa yksityiskohdat seuraaviin kohteisiin jaettujen rokoteannosten määrästä:

- i) EU:n jäsenvaltiot raportointijaksolla eränumeron mukaan
- ii) EU:n jäsenvaltiot kumulatiivisesti ja
- iii) muu maailma.

#### **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

#### **E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:>

---

<sup>1</sup> Perustuu oletukseen, että tuotenimeä ei tulla antamaan merkittävässä osassa tapauksia.

Kuvaus		
Pandemian aikana hakija kerää pandemiarokotteen kliinistä turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot ja lähettää tiedot CHMP:lle arvioitaviksi.		Rokotteen käyttöönoton jälkeen ensimmäisen pandemian yhteydessä.
Pandemian aikana hakija suorittaa prospektiivisen kohorttitutkimuksen lääketurvatoimintasuunnitelman mukaisesti.		Rokotteen käyttöönoton jälkeen ensimmäisen pandemian yhteydessä.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KARTONKIRASIA RUISKULLE

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foclivia injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa  
Rokote pandeemiseen influenssaan (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,5 ml) sisältää: Vaikuttavat aineet: influenssaviruksen pinta-antigeenit (hemagglutiniini ja neuraminidaasi), kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa ja adjuvantoitu MF59C.1:llä, seuraavasta kannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

Adjuvantti: MF59C.1 öljy vedessä -emulsio, joka sisältää skvaleenia, öljypohjana, stabiloitu polysorbaatti 80:llä ja sorbitaanitrioleaattilla sitraattipuskurissa (natriumsitraatti, sitruunahappo).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdihydrogeenifosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, kalsiumklorididihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.

1 x kerta-annoksen (0,5 ml) esitäytetty ruisku neulalla varustettuna

10 x kerta-annoksen (0,5 ml) esitäytettyä ruiskua ilman neulaa

1 x kerta-annoksen (0,5 ml) esitäytetty ruisku neulalla varustettuna

10 x kerta-annoksen (0,5 ml) esitäytettyä ruiskua ilman neulaa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.

**Varoitus:** Ei saa pistää laskimoon eikä ihon sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista varovasti ennen käyttöä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Hävittävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/577/001 1 esitäytetty ruisku neulalla varustettuna  
EU/1/09/577/002 10 esitäytettyä ruiskua neulalla varustettuna  
EU/1/09/577/005 1 esitäytetty ruisku ilman neulaa  
EU/1/09/577/006 10 esitäytettyä ruiskua ilman neulaa

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KARTONKIRASIA 1 ANNOKSEN INJEKTIOPULLOLLE

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foclivia injektioneste, suspensio  
Rokote pandeemiseen influenssaan (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,5 ml) sisältää: Vaikuttavat aineet: influenssaviruksen pinta-antigeenit (hemagglutiniini ja neuraminidaasi), kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa ja adjuvantoitu MF59C.1:llä, seuraavasta kannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

Adjuvantti: MF59C.1 öljy vedessä -emulsio, joka sisältää skvaleenia, öljypohjana, stabiloitu polysorbaatti 80:llä ja sorbitaanitrioleaatilla sitraattipuskurissa (natriumsitraatti, sitruunahappo).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdihydrogeenifosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, kalsiumklorididihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.

Injektiopullo  
10 x 1 annos  
1 annos (0,5 ml)

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.

**Varoitus:** Ei saa pistää laskimoon eikä ihon sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista varovasti ennen käyttöä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Hävittävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/577/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KARTONKIRASIA 10 ANNOKSEN INJEKTIOPULLOLLE

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foclivia injektioneste, suspensio moniannoskäyttöön tarkoitettussa säiliössä  
Rokote pandeemiseen influenssaan (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,5 ml) sisältää: Vaikuttavat aineet: influenssaviruksen pinta-antigeenit (hemagglutiniini ja neuraminidaasi), kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa ja adjuvantoitu MF59C.1:llä, seuraavasta kannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

Adjuvantti: MF59C.1 öljyvedessä -emulsio, joka sisältää skvaleenia, öljypohjana, stabiloitu polysorbaatti 80:llä ja sorbitaanitrioleaatilla sitraattipuskurissa (natriumsitraatti, sitruunahappo).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdihydrogeenifosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, kalsiumklorididihydraatti, tiomersaali, injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.  
Injektiopullo  
10 x 10 annosta  
1 annos (0,5 ml)

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.

**Varoitus:** Ei saa pistää laskimoon eikä ihon sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista varovasti ennen käyttöä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.



**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Älä säilytä ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Hävittävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/577/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ RUISKULLE JA 1 ANNOKSEN INJEKTIOPULLOLLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Foclivia-injektio  
Rokote pandeemiseen influenssaan (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)  
Lihaksensisäinen injektio hartialihakseen

**2. ANTOTAPA**

Ravista varovasti ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 annos (0,5 ml)

**6. MUUTA**

Seqirus S.r.l. - Italia  
Säilytä jääkaapissa.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ 10 ANNOKSEN INJEKTIOPULLOLLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Foclivia-injektio  
Rokote pandeemiseen influenssaan (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)  
Lihaksensisäinen injektio hartialihakseen

**2. ANTOTAPA**

Ravista varovasti ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 ml:n injektiopullo sisältäen 10 annosta (0,5 ml/annos)

**6. MUUTA**

Seqirus S.r.l. - Italia  
Säilytä jääkaapissa.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Foclivia injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa**

Rokote pandeemiseen influenssaan (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin saat tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Foclivia-valmistetta
3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään**

Foclivia on rokote, joka on tarkoitettu annettavaksi influenssan (flunssan) estämiseen virallisesti julistetun pandemian yhteydessä.

Pandemiainfluenssa on influenssatyyppi, jota esiintyy määrääjoin, jotka vaihtelevat 10 vuodesta useisiin vuosikymmeneihin. Se leviää nopeasti ympäri maailman. Pandemiainfluenssan merkit ovat samankaltaiset kuin tavallisen influenssan, mutta se voi olla vakavampi.

Se on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille (18–60-vuotiaille) ja iäkkäille (yli 60-vuotiaille) estämään H5N1-virustyyppin aiheuttama influenssa.

Kun henkilölle annetaan rokotetta, elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä (immuunijärjestelmä) tuottaa oman suojauksensa (vasta-aineita) tautia vastaan. Mikään rokotteen ainesosista ei voi aiheuttaa influenssaa.

Kuten kaikki rokotteet, Focliviakaan ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille henkilöille.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Foclivia-valmistetta**

#### **Foclivia-valmistetta ei saa antaa, jos**

- sinulla on ollut vakava allerginen (ts. hengenvaarallinen) reaktio jollekin Foclivia-valmisteen aineosalle
- olet allerginen (yliherkkä) influenssarokotteille tai Foclivia-valmisteen jollekin muulle aineelle
- olet allerginen kananmunille, kanaproteiinille, ovalbumiinille
- olet allerginen kanamysiinisulfaatile tai nomysiinisulfaatile (antibiootteja), hydrokortisonia, formaldehydille, setyylitrimetyyliammoniumbromidille (CTAB).
- Allergisen reaktion merkkeihin voi kuulua kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turpoaminen.
- Pandeemisessa tilanteessa sinulle voidaan kuitenkin antaa rokotetta. Näin menetellään vain, jos lääketieteellistä hoitoa on välittömästi saatavilla allergisen reaktion varalta.

## **Varoitukset ja varotoimet**

### **Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat tätä rokotetta**

- jos olet kuumeinen
- jos sinulla on jokin sairaus tai infektio
- jos saat immunosuppressiivista hoitoa, esim. kortikosteroidihoitoa tai kemoterapiaa syövän hoitoon, tai jos sinulla on jokin infektiolle altistava sairaus (immuunivajavuus).

Ilmoita lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on verenvuoto-ongelma tai saat mustelmia helposti.

Lääkärin pitäisi kertoa sinulle kouristusten mahdollisuudesta, erityisesti, jos sinulla on aiemmin ollut epilepsiaa.

Pyörtyminen on mahdollista rokottamisen jälkeen tai jopa ennen sitä. Kerro sen vuoksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt aiemmin rokottamisen yhteydessä.

Foclivia ei välttämättä anna täydellistä suojaa kaikille rokotetuille, varsinkaan iäkkäille henkilöille ja niille, joilla on heikentynyt immuunipuolustusjärjestelmä (kuten esimerkiksi HIV-potilaat) tai niille, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia (kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat). Kerro lääkärille, jos sinulla on heikko immuunipuolustusjärjestelmä tai jokin pitkäaikainen perussairaus.

Jos jokin näistä pätee sinuun, **KERRO LÄÄKÄRILLE TAI SAIRAANHOITAJALLE**, sillä rokotusta ei mahdollisesti suositella tai sitä on lykättävä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Foclivia**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai jos sinulle on äskettäin annettu jotain muuta rokotetta. Foclivia voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttia sisältämättömän kausi-influenssarokotteen kanssa. Foclivia-rokotteen annosta muiden rokotteiden kuin influenssarokotteiden kanssa ei ole tietoa. Jos Foclivia-rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei voida välttää, rokotteet tulee antaa eri raajoihin. On huomioitava, että haittavaikutukset saattavat tässä tapauksessa voimistua.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän rokotteiden ottamista. Lääkärin on arvioitava rokotteiden antamiseen liittyvät hyödyt ja mahdolliset riskit.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” luetelluista vaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden tai työkalujen käyttökykyyn.

### **Foclivia sisältää natriumia ja kaliumia**

Yksi annos Focliviaa sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia ja alle 1 mmol (39 mg) kaliumia. Se on olennaisesti natriumiton ja kaliumiton.

## **3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteiden virallisten suositusten mukaisesti.

Rokoteannos (0,5 ml) pistetään käsivarren yläosaan (hartialihakseen) tai reiden yläosaan lihasmassasta riippuen.

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään kolmen viikon kuluttua.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Foclivia-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rokottamisen jälkeiset allergiset reaktiot ovat mahdollisia, ja harvinaisissa tapauksissa ne voivat johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

Alla luetellut haittavaikutukset ovat ilmenneet Foclivia-rokotteen käytön yhteydessä aikuisilla, mukaan lukien iäkkäillä, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa:

##### Hyvin yleinen (ilmenee useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- Kipu pistoskohdassa
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Lihassärky
- Päänsärky
- Väsymys
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset

##### Yleinen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 100:sta):

- Pistoskohdan ihon mustelmat
- Nivelsärky
- Kuume ja pahoinvointi
- Hikoilu

##### Harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

- Anafylaksia (vaikeat allergiset reaktiot)

Nämä haittavaikutukset häviävät yleensä 1-2 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne pitkittyvät, KERRO LÄÄKÄRILLE.

Haittavaikutuksia potilailla, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia, kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat, ja joilla immuunipuolustusjärjestelmä on heikentynyt (immuunipuutteisuus), kuten esimerkiksi HIV-potilaat

Pahoinvointi, nivelsärky, ripuli ja ruokahaluttomuus olivat hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia tässä potilasryhmässä. Lisäksi oksentelua raportoitiin usein.

Haittavaikutuksia lapsilla ja nuorilla (6 kuukautta – 17 vuotta) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

Hyvin yleisesti raportoituja yleisiä haittavaikutuksia ikäryhmässä 6–35 kuukautta olivat pistoskohdan punoitus, lihaskivut, ärtyisyys ja poikkeava itkeminen. Hyvin yleisesti raportoituja reaktioita ikäryhmässä 36 kuukautta – 17 vuotta olivat kipu, päänsärky ja väsymys.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat esiintyneet päivien tai viikkojen kuluttua Focetria H1N1v -nimisen rokotuksen jälkeen. Tämä rokote on Foclivia-rokotteen kaltainen. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
  - Kutina
  - Urtikaria (nokkosihottuma)
  - Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen



- Suolistohäiriöt, kuten:
  - Pahoinvointi
  - Oksentelu
  - Vatsakipu
  - Ripuli
- Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyöräytys
- Hermoston häiriöt, kuten
  - Voimakas yhtä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
  - Pistely
  - Kouristuskohtaukset
  - Neuriitti (hermotulehdus)
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytykset (epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke), sydämen tiheälyöntisyys (normaalia nopeampi sydämensyke), heikotus, kivut raajoissa, yskä ja voimattomuus (epätavallinen heikkous)
- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.
- Angioedeema (allergisesta reaktiosta johtuva poikkeava ihoturvotus, yleensä silmien ympärillä, huulissa, kielessä, käsissä tai jaloissa)

Lapsilla ja nuorilla tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat haittavaikutusten lievään vähenemiseen toisen rokoteannoksen jälkeen, kuumeen yleisyys ei myöskään lisääntynyt.

Seuraavia haittavaikutuksia on lisäksi todettu vuosittain kausi-influenssan ehkäisyyn annettujen rokotusten jälkeisinä päivinä tai viikkoina. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Verihiutaleiden niukkuus, joka voi johtaa verenvuotoon tai mustelmiin.
- Vaskuliitti (verisuonitulehdus, joka voi aiheuttaa ihottumaa, nivelkipua ja munuaisoireita).
- Monimuotoinen rakkulainen punavihoittuma (eräänlainen allerginen ihoreaktio, jonka aiheuttavat lääkkeet, infektiot tai sairaudet).
- Hermoston häiriöt, kuten enkefalomyeliitti (keskushermoston tulehdus), sekä Guillain–Barrén oireyhtymänä tunnettu halvaustyppi.
- Pistoskohdan turvotus, kipu ja punoitus, joka ulottuu yli 10 cm:n alueelle ja kestää yli viikon (pistoskohdan selluliitin (ihonalaisen sidekudoksen tulehduksen kaltainen reaktio).
- Yli viikon kestävä laaja turvotus raajassa, johon pistos on annettu.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Foclivia-valmistetta pakkauksessa ja myyntipäällysmarkkinoissa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen {Käyt. viim./EXP}. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäättyä. Hävitä rokote, jos se on ollut jäätynyt. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Foclivia sisältää**

#### **Vaikuttava aine:**

Rokotteen vaikuttavat aineet ovat puhdistettuja virusproteiineja (nimeltään hemagglutiniini ja neuraminidaasi). Ne on eristetty terveiden kanojen hedelmöityksessä kananmunissa kasvatettujen influenssaviruspartikkeleiden pinnalta ja inaktivoitu formaldehydillä. Nämä virusproteiinit valmistetaan influenssaviruskannasta, joka on Maailman terveysjärjestön suositusten ja EU:n päätöksen mukainen virallisesti julistetun pandemian yhteydessä.

Yksi rokoteannos (0,5 ml) sisältää vähintään 7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia seuraavasta suositetusta influenssaviruskannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

#### **Adjuvantti:**

Rokote sisältää ”adjuvantin” (skvaleenia sisältävä yhdiste) paremman vasteen stimuloimiseksi. Adjuvantti sisältää myös polysorbaatti 80:tä ja sorbitaanitrioleaattia sitraattipuskurissa (natriumsitraatti, sitruunahappo).

#### **Muut aineet:**

Muut aineet ovat: natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdihydrogeenifosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, kalsiumklorididihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Foclivia on maidonvalkoinen neste.

Se toimitetaan käyttövalmiissa ruiskussa, joka sisältää kerta-annoksen (0,5 ml) injektiota varten. Pakkaus sisältää 1 tai 10 ruiskua ilman neulaa tai neulalla varustettuna.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

### **Valmistaja**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Alankomaat

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ohjeet rokotteen antamisesta:

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti. Foclivia-rokotteen annosta ihon alle ei ole tietoja.

Kun käytät neulatonta, luer-lock-liittimellä varustettua esitäytettyä ruiskua, poista kärkisuojaus kiertämällä sitä vastapäivään. Kun kärkisuojaus on poistettu, kiinnitä neula ruiskuun kiertämällä neulaa myötäpäivään, kunnes se lukittuu. Kun neula on lukittunut paikoilleen, poista neulansuojaus ja anna rokote.

Käyttövalmis ruisku, jossa on yksi 0,5 ml:n annos pistettäväksi.

Ravistettava varovasti ennen käyttöä. Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Foclivia injektioneste, suspensio**

Rokote pandeemiseen influenssaan (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin saat tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Foclivia-valmistetta
3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään**

Foclivia on rokote, joka on tarkoitettu annettavaksi influenssan (flunssan) estämiseen virallisesti julistetun pandemian yhteydessä.

Pandemiainfluenssa on influenssatyyppi, jota esiintyy määrääjoin, jotka vaihtelevat 10 vuodesta useisiin vuosikymmeneihin. Se leviää nopeasti ympäri maailman. Pandemiainfluenssan merkit ovat samankaltaiset kuin tavallisen influenssan, mutta se voi olla vakavampi.

Se on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille (18–60-vuotiaille) ja iäkkäille (yli 60-vuotiaille) estämään H5N1-virustyyppin aiheuttama influenssa.

Kun henkilölle annetaan rokotetta, elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä (immuunijärjestelmä) tuottaa oman suojauksensa (vasta-aineita) tautia vastaan. Mikään rokotteen ainesosista ei voi aiheuttaa influenssaa.

Kuten kaikki rokotteet, Focliviakaan ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille henkilöille.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Foclivia-valmistetta**

**Foclivia-valmistetta ei saa antaa, jos**

- sinulla on ollut vakava allerginen (ts. hengenvaarallinen) reaktio jollekin Foclivia-valmisteen aineosalle
- olet allerginen (yliherkkä) influenssarokotteille tai Foclivia-valmisteen jollekin muulle aineelle
- olet allerginen kananmunille, kanaproteiinille, ovalbumiinille
- olet allerginen kanamysiinisulfaatile tai nomysiinisulfaatile (antibiootteja), hydrokortisonia, formaldehydille, setyylitrimetyyliammoniumbromidille (CTAB).
- Allergisen reaktion merkkeihin voi kuulua kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turpoaminen.
- Pandeemisessa tilanteessa sinulle voidaan kuitenkin antaa rokotetta. Näin menetellään vain, jos lääketieteellistä hoitoa on välittömästi saatavilla allergisen reaktion varalta.

## **Varoitukset ja varotoimet**

### **Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat tätä rokotetta**

- jos olet kuumeinen
- jos sinulla on jokin sairaus tai infektio
- jos saat immunosuppressiivista hoitoa, esim. kortikosteroidihoitoa tai kemoterapiaa syövän hoitoon, tai jos sinulla on jokin infektiolle altistava sairaus (immuunivajavuus).

Ilmoita lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on verenvuoto-ongelma tai saat mustelmia helposti.

Lääkärin pitäisi kertoa sinulle kouristusten mahdollisuudesta, erityisesti, jos sinulla on aiemmin ollut epilepsiaa.

Pyörtyminen on mahdollista rokottamisen jälkeen tai jopa ennen sitä. Kerro sen vuoksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt aiemmin rokottamisen yhteydessä.

Foclivia ei välttämättä anna täydellistä suojaa kaikille rokotetuille, varsinkaan iäkkäille henkilöille ja niille, joilla on heikentynyt immuunipuolustusjärjestelmä (kuten esimerkiksi HIV-potilaat) tai niille, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia (kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat). Kerro lääkärille, jos sinulla on heikko immuunipuolustusjärjestelmä tai jokin pitkäaikainen perussairaus.

Jos jokin näistä pätee sinuun, **KERRO LÄÄKÄRILLE TAI SAIRAANHOITAJALLE**, sillä rokotusta ei mahdollisesti suositella tai sitä on lykättävä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Foclivia**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai jos sinulle on äskettäin annettu jotain muuta rokotetta. Foclivia voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttia sisältämättömän kausi-influenssarokotteen kanssa. Foclivia-rokotteen annosta muiden rokotteiden kuin influenssarokotteiden kanssa ei ole tietoa. Jos Foclivia-rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei voida välttää, rokotteet tulee antaa eri raajoihin. On huomioitava, että haittavaikutukset saattavat tässä tapauksessa voimistua.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän rokotteiden ottamista. Lääkärin on arvioitava rokotteiden antamiseen liittyvät hyödyt ja mahdolliset riskit.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” luetelluista vaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden tai työkalujen käyttökykyyn.

### **Foclivia sisältää natriumia ja kaliumia**

Yksi annos Focliviaa sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia ja alle 1 mmol (39 mg) kaliumia. Se on olennaisesti natriumiton ja kaliumiton.

## **3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteiden virallisten suositusten mukaisesti.

Rokoteannos (0,5 ml) pistetään käsivarren yläosaan (hartialihakseen) tai reiden yläosaan lihasmassasta riippuen.

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään kolmen viikon kuluttua.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Foclivia-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rokottamisen jälkeiset allergiset reaktiot ovat mahdollisia, ja harvinaisissa tapauksissa ne voivat johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

Alla luetellut haittavaikutukset ovat ilmenneet Foclivia-rokotteen käytön yhteydessä aikuisilla, mukaan lukien iäkkäillä, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa:

Hyvin yleinen (ilmenee useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- Kipu pistoskohdassa
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Lihassärky
- Päänsärky
- Väsymys
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset

Yleinen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 100:sta):

- Pistoskohdan ihon mustelmat
- Nivelsärky
- Kuume ja pahoinvointi
- Hikoilu

Harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

- Anafylaksia (vaikeat allergiset reaktiot)

Nämä haittavaikutukset häviävät yleensä 1-2 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne pitkittyvät, KERRO LÄÄKÄRILLE.

Haittavaikutuksia potilailla, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia, kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat, ja joilla immuunipuolustusjärjestelmä on heikentynyt (immuunipuutteisuus), kuten esimerkiksi HIV-potilaat

Pahoinvointi, nivelsärky, ripuli ja ruokahaluttomuus olivat hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia tässä potilasryhmässä. Lisäksi oksentelua raportoitiin usein.

Haittavaikutuksia lapsilla ja nuorilla (6 kuukautta – 17 vuotta) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

Hyvin yleisesti raportoituja yleisiä haittavaikutuksia ikäryhmässä 6–35 kuukautta olivat pistoskohdan punoitus, lihaskivut, ärtyisyys ja poikkeava itkeminen. Hyvin yleisesti raportoituja reaktioita ikäryhmässä 36 kuukautta – 17 vuotta olivat kipu, päänsärky ja väsymys.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat esiintyneet päivien tai viikkojen kuluttua Focetria H1N1v -nimisen rokotuksen jälkeen. Tämä rokote on Foclivia-rokotteen kaltainen. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
  - Kutina
  - Urtikaria (nokkosihottuma)
  - Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen
- Suolistohäiriöt, kuten:
  - Pahoinvointi

- Oksentelu
- Vatsakipu
- Ripuli
- Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyöräytys
- Hermoston häiriöt, kuten
  - Voimakas yhä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
  - Pistely
  - Kouristuskohtaukset
  - Neuriitti (hermotulehdus)
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytys (epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke), sydämen tiheälyöntisyys (normaalia nopeampi sydämensyke), heikotus, kivut raajoissa, yskä ja voimattomuus (epätavallinen heikkous)
- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.
- Angioedeema (allergisesta reaktiosta johtuva poikkeava ihoturvotus, yleensä silmien ympärillä, huulissa, kielessä, käsissä tai jaloissa)

Lapsilla ja nuorilla tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat haittavaikutusten lievään vähenemiseen toisen rokoteannoksen jälkeen, kuumeen yleisyys ei myöskään lisääntynyt.

Seuraavia haittavaikutuksia on lisäksi todettu vuosittain kausi-influenssan ehkäisyyn annettujen rokotusten jälkeisinä päivinä tai viikkoina. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Verihiutaleiden niukkuus, joka voi johtaa verenvuotoon tai mustelmiin.
- Vaskuliitti (verisuonitulehdus, joka voi aiheuttaa ihottumaa, nivelkipua ja munuaisoireita).
- Monimuotoinen rakkulainen punavihoittuma (eräänlainen allerginen ihoreaktio, jonka aiheuttavat lääkkeet, infektiot tai sairaudet).
- Hermoston häiriöt, kuten enkefalomyeliitti (keskushermoston tulehdus), sekä Guillain–Barrén oireyhtymänä tunnettu halvaustyyppi.
- Pistoskohdan turvotus, kipu ja punoitus, joka ulottuu yli 10 cm:n alueelle ja kestää yli viikon (pistoskohdan selluliitin (ihonalaisen sidekudoksen tulehduksen kaltainen reaktio).
- Yli viikon kestävä laaja turvotus raajassa, johon pistos on annettu.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Foclivia-valmistetta pakkauksessa ja myyntipäällysmarkkinöissä olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen {Käyt. viim./EXP}. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä. Hävitä rokote, jos se on ollut jäätynyt. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Foclivia sisältää

#### - Vaikuttava aine:

Rokotteen vaikuttavat aineet ovat puhdistettuja virusproteiineja (nimeltään hemagglutiniini ja neuraminidaasi). Ne on eristetty terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa kasvatettujen influenssaviruspartikkeleiden pinnalta ja inaktivoitu formaldehydillä. Nämä virusproteiinit valmistetaan influenssaviruskannasta, joka on Maailman terveysjärjestön suositusten ja EU:n päätöksen mukainen virallisesti julistetun pandemian yhteydessä.

Yksi rokoteannos (0,5 ml) sisältää vähintään 7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia seuraavasta suositetusta influenssaviruskannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

#### - Adjuvantti:

Rokote sisältää ”adjuvantin” (skvaleenia sisältävä yhdiste) paremman vasteen stimuloimiseksi. Adjuvantti sisältää myös polysorbaatti 80:tä ja sorbitaanitrioleaattia sitraattipuskurissa (natriumsitraatti, sitruunahappo).

#### - Muut aineet:

Muut aineet ovat: natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdihydrogeenifosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridiheksahydraatti, kalsiumklorididihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Foclivia on maidonvalkoinen neste.

Se toimitetaan yhden kerta-annoksen (0,5 ml) sisältävässä injektio-pullossa injektiota varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

### Valmistaja

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Alankomaat

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa tieteellisistä syistä.

Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.



Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kerta-annosinjektiopullo. Yksi injektiopullo sisältää kerta-annoksen (0,5 ml) injektiota varten.

Ohjeet rokotteen antamisesta:

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti. Foclivia-rokotteen annosta ihon alle ei ole tietoja.

Ravistettava varovasti ennen käyttöä. Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Foclivia injektioneste, suspensio, moniannoskäyttöön tarkoitettu säiliössä**  
Rokote pandeemiseen influenssaan (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvantoitu)

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin saat tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Foclivia-valmistetta
3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään**

Foclivia on rokote, joka on tarkoitettu annettavaksi influenssan (flunssan) estämiseen virallisesti julistetun pandemian yhteydessä.

Pandemiainfluenssa on influenssatyyppi, jota esiintyy määräajoin, jotka vaihtelevat 10 vuodesta useisiin vuosikymmeniin. Se leviää nopeasti ympäri maailman. Pandemiainfluenssan merkit ovat samankaltaiset kuin tavallisen influenssan, mutta se voi olla vakavampi.

Se on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille (18–60-vuotiaille) ja iäkkäille (yli 60-vuotiaille) estämään H5N1-virustyyppin aiheuttama influenssa.

Kun henkilölle annetaan rokotetta, elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä (immuunijärjestelmä) tuottaa oman suojauksensa (vasta-aineita) tautia vastaan. Mikään rokotteen ainesosista ei voi aiheuttaa influenssaa.

Kuten kaikki rokotteet, Focliviakaan ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille henkilöille.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Foclivia-valmistetta**

**Foclivia-valmistetta ei saa antaa, jos**

- sinulla on ollut vakava allerginen (ts. hengenvaarallinen) reaktio jollekin Foclivia-valmisteen aineosalle
- olet allerginen (yliherkkä) influenssarokotteille tai Foclivia-valmisteen jollekin muulle aineelle
- olet allerginen kananmunille, kanaproteiinille, ovalbumiinille
- olet allerginen kanamysiinisulfaatile tai nomysiinisulfaatile (antibiootteja), hydrokortisonia, formaldehydille, setyylitrimetyyliammoniumbromidille (CTAB).
- Allergisen reaktion merkkeihin voi kuulua kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turpoaminen.
- Pandeemisessa tilanteessa sinulle voidaan kuitenkin antaa rokotetta. Näin menetellään vain, jos lääketieteellistä hoitoa on välittömästi saatavilla allergisen reaktion varalta.

## **Varoitukset ja varotoimet**

### **Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat tätä rokotetta**

- jos olet kuumeinen
- jos sinulla on jokin sairaus tai infektio
- jos saat immunosuppressiivista hoitoa, esim. kortikosteroidihoitoa tai kemoterapiaa syövän hoitoon, tai jos sinulla on jokin infektiolle altistava sairaus (immuunivajavuus).

Ilmoita lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on verenvuoto-ongelma tai saat mustelmia helposti.

Lääkärin pitäisi kertoa sinulle kouristusten mahdollisuudesta, erityisesti, jos sinulla on aiemmin ollut epilepsiaa.

Pyörtyminen on mahdollista rokottamisen jälkeen tai jopa ennen sitä. Kerro sen vuoksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt aiemmin rokottamisen yhteydessä.

Foclivia ei välttämättä anna täydellistä suojaa kaikille rokotetuille, varsinkaan iäkkäille henkilöille ja niille, joilla on heikentynyt immuunipuolustusjärjestelmä (kuten esimerkiksi HIV-potilaat) tai niille, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia (kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat). Kerro lääkärille, jos sinulla on heikko immuunipuolustusjärjestelmä tai jokin pitkäaikainen perussairaus.

Jos jokin näistä pätee sinuun, **KERRO LÄÄKÄRILLE TAI SAIRAANHOITAJALLE**, sillä rokotusta ei mahdollisesti suositella tai sitä on lykättävä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Foclivia**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai jos sinulle on äskettäin annettu jotain muuta rokotetta. Foclivia voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttia sisältämättömän kausi-influenssarokotteen kanssa. Foclivia-rokotteen annosta muiden rokotteiden kuin influenssarokotteiden kanssa ei ole tietoa. Jos Foclivia-rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei voida välttää, rokotteet tulee antaa eri raajoihin. On huomioitava, että haittavaikutukset saattavat tässä tapauksessa voimistua.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän rokotteen ottamista. Lääkärin on arvioitava rokotteen antamiseen liittyvät hyödyt ja mahdolliset riskit.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” luetelluista vaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden tai työkalujen käyttökykyyn.

### **Foclivia sisältää tiomersaalia**

Foclivia sisältää tiomersaalia säiöntäineena. On mahdollista, että saat allergisen reaktion. Kerro lääkärille, jos sinulla on tunnettuja allergioita.

### **Foclivia sisältää natriumia ja kaliumia**

Yksi annos Focliviaa sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia ja alle 1 mmol (39 mg) kaliumia. Se on olennaisesti natriumiton ja kaliumiton.

## **3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteen virallisten suositusten mukaisesti.

Rokoteannos (0,5 ml) pistetään käsivarren yläosaan (hartialihakseen) tai reiden yläosaan lihasmassasta riippuen.

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään kolmen viikon kuluttua.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Foclivia-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rokottamisen jälkeiset allergiset reaktiot ovat mahdollisia, ja harvinaisissa tapauksissa ne voivat johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

Alla luetellut haittavaikutukset ovat ilmenneet Foclivia-rokotteen käytön yhteydessä aikuisilla, mukaan lukien iäkkäillä, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa:

##### Hyvin yleinen (ilmenee useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- Kipu pistoskohdassa
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Lihassärky
- Päänsärky
- Väsymys
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset

##### Yleinen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 100:sta):

- Pistoskohdan ihon mustelmat
- Nivelsärky
- Kuume ja pahoinvointi
- Hikoilu

##### Harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

- Anafylaksia (vaikeat allergiset reaktiot)

Nämä haittavaikutukset häviävät yleensä 1-2 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne pitkittyvät, KERRO LÄÄKÄRILLE.

Haittavaikutuksia potilailla, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia, kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat, ja joilla immuunipuolustusjärjestelmä on heikentynyt (immuunipuutteisuus), kuten esimerkiksi HIV-potilaat

Pahoinvointi, nivelsärky, ripuli ja ruokahaluttomuus olivat hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia tässä potilasryhmässä. Lisäksi oksentelua raportoitiin usein.

Haittavaikutuksia lapsilla ja nuorilla (6 kuukautta – 17 vuotta) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

Hyvin yleisesti raportoituja yleisiä haittavaikutuksia ikäryhmässä 6–35 kuukautta olivat pistoskohdan punoitus, lihaskivut, ärtyisyys ja poikkeava itkeminen. Hyvin yleisesti raportoituja reaktioita ikäryhmässä 36 kuukautta – 17 vuotta olivat kipu, päänsärky ja väsymys.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat esiintyneet päivien tai viikkojen kuluttua Focetria H1N1v -nimisen rokotuksen jälkeen. Tämä rokote on Foclivia-rokotteen kaltainen. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
  - Kutina
  - Urtikaria (nokkosihottuma)

- Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen
- Suolistohäiriöt, kuten:
  - Pahoinvointi
  - Oksentelu
  - Vatsakipu
  - Ripuli
- Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyöräytyminen
- Hermoston häiriöt, kuten
  - Voimakas yhä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
  - Pistely
  - Kouristuskohtaukset
  - Neuriitti (hermotulehdus)
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytys (epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke), sydämen tiheälyöntisyys (normaalia nopeampi sydämensyke), heikotus, kivut raajoissa, yskä ja voimattomuus (epätavallinen heikkous)
- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.
- Angioedeema (allergisesta reaktiosta johtuva poikkeava ihoturvotus, yleensä silmien ympärillä, huulissa, kielessä, käsissä tai jaloissa)

Lapsilla ja nuorilla tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat haittavaikutusten lievään vähenemiseen toisen rokoteannoksen jälkeen, kuumeen yleisyys ei myöskään lisääntynyt.

Seuraavia haittavaikutuksia on lisäksi todettu vuosittain kausi-influenssan ehkäisyyn annettujen rokotusten jälkeisinä päivinä tai viikkoina. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Verihiutaleiden niukkuus, joka voi johtaa verenvuotoon tai mustelmiin.
- Vaskuliitti (verisuonitulehdus, joka voi aiheuttaa ihottumaa, nivelkipua ja munuaisoireita).
- Monimuotoinen rakkulainen punavihoittuma (eräänlainen allerginen ihoreaktio, jonka aiheuttavat lääkkeet, infektiot tai sairaudet).
- Hermoston häiriöt, kuten enkefalomyeliitti (keskushermoston tulehdus), sekä Guillain–Barrén oireyhtymänä tunnettu halvaustyyppejä.
- Pistoskohdan turvotus, kipu ja punoitus, joka ulottuu yli 10 cm:n alueelle ja kestää yli viikon (pistoskohdan selluliitin (ihonalaisen sidekudoksen tulehduksen kaltainen reaktio).
- Yli viikon kestävä laaja turvotus raajassa, johon pistos on annettu.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Foclivia-valmistetta pakkauksessa ja myyntipäällysmarkkinöissä olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen {Käyt. viim./EXP}. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäättyä. Hävitä rokote, jos se on ollut jäätynyt. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Foclivia sisältää**

#### **Vaikuttava aine:**

Rokotteen vaikuttavat aineet ovat puhdistettuja virusproteiineja (nimeltään hemagglutiniini ja neuraminidaasi). Ne on eristetty terveiden kanojen hedelmöityyissä kananmunissa kasvatettujen influenssaviruspartikkeleiden pinnalta ja inaktivoitu formaldehydillä. Nämä virusproteiinit valmistetaan influenssaviruskannasta, joka on Maailman terveysjärjestön suositusten ja EU:n päätöksen mukainen virallisesti julistetun pandemian yhteydessä.

Yksi rokoteannos (0,5 ml) sisältää vähintään 7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia seuraavasta suositetusta influenssaviruskannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

#### **Adjuvantti:**

Rokote sisältää ”adjuvantin” (skvaleenia sisältävä yhdiste) paremman vasteen stimuloimiseksi. Adjuvantti sisältää myös polysorbaatti 80:tä ja sorbitaanitrioleaattia sitraattipuskurissa (natriumsitraatti, sitruunahappo).

#### **Muut aineet:**

Muut aineet ovat: tiomersaali, natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdihydrogeenifosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, kalsiumklorididihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Foclivia on maidonvalkoinen neste.

Se toimitetaan kymmenen kerta-annosta (kukin 0,5 ml) sisältävässä injektiopullossa injeksiota varten. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

### **Valmistaja**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Alankomaat

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa tieteellisistä syistä.

Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetön.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Moniannosinjektiopullo: Injektiopullo sisältää 10 annosta (0,5 ml kukin) injektiota varten.

Ohjeet rokotteen antamisesta:

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti. Foclivia-rokotteen annosta ihon alle ei ole tietoja.

Ravista moniannosinjektiopulloa kevyesti aina ennen rokoteannoksen (0,5 ml) ottamista ruiskuun. Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste. Vaikka moniannosinjektiopulloissa oleva Foclivia sisältää säilytysainetta, joka estää mikrobien kasvua, moniannosinjektiopullon kontaminaatoriskin minimointi jokaisen annoksen ottamisen yhteydessä on käyttäjän vastuulla.

Kirjaa ensimmäisen annoksen ottamispäivämäärä ja -aika injektiopullon etikettiin.

Palauta moniannosinjektiopullo käyttökertojen välillä suositeltuihin säilytysolosuhteisiin 2–8 °C:n lämpötilaan. Moniannosinjektiopullo on suositeltavaa käyttää 24 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen ottamisesta.

Saatavilla olevien tietojen mukaan moniannosinjektiopulloja voidaan käyttää enintään 72 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen, mutta tällaisia pidennettyjä säilytysjaksoja ei suositella.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.