

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Foclivia injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas)\* från stammen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogram\*\* per 0,5 ml dos

\* förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar

\*\* uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvanset MF59C.1 innehåller:

Skvalen	9,75 milligram
Polysorbat 80	1,175 milligram
Sorbitantriolat	1,175 milligram
Natriumcitrat	0,66 milligram
Citronsyra	0,04 milligram

Detta vaccin uppfyller WHO:s rekommendationer och EU:s beslut för pandemin.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Vaccinet innehåller 1,899 milligram natrium och 0,081 milligram kalium per 0,5 ml dos.

Foclivia kan innehålla spårrester av ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension, i förfylld spruta.  
Mjölkvit vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaproylax vid en officiellt deklarerad pandemi.  
Foclivia skall användas i enlighet med officiella riktlinjer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Vuxna och äldre (18 år och äldre): 0,5 ml vid valt datum.

En andra dos av vaccinet ska ges efter ett intervall om minst 3 veckor.

Foclivia utvärderades hos vuxna (i åldern 18 till 60 år) och äldre (över 60 år gamla) efter ett primärvaccinationsschema dag 1 och dag 22.

Data beträffande en tredje dos (booster) som administreras 6 månader efter den första dosen är begränsade (se avsnitt 4.8 och 5.1).

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Foclivia hos försökspersoner i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information för försökspersoner i åldern 6 månader till 18 år finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Inga data för barn i åldern under 6 månader finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Vaccinet ges som intramuskulär injektion i deltoideusmuskeln eller den anterolaterala delen av låret (beroende på muskelmassan).

## **4.3 Kontraindikationer**

Tidigare händelse av en anafylaktisk (dvs. livshotande) reaktion mot någon av de ingående komponenterna i vaccinet eller spårrester (ägg, kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetylmetylammoniumbromid).

I en pandemisk situation kan det emellertid vara lämpligt att ändå ge vaccinet till individer med tidigare anafylaktisk reaktion enligt vad som definieras ovan, förutsatt att utrustning för återupplivning finns omedelbart tillgänglig om behov uppstår. Se avsnitt 4.4.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Försiktighet krävs vid administrering av detta vaccin till personer med känd överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, och rester (ägg, kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid).

Liksom för alla injicerbara vacciner skall lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas omedelbart tillgängliga i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Om den pandemiska situationen tillåter, bör immunisering skjutas upp hos patienter med febersjukdom tills febern har försvunnit.

Vaccinet skall under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data för subkutan administrering av Foclivia. Sjukvårdspersonal måste väga nyttan mot de potentiella riskerna vid administrering av vaccinet till individer med trombocytopeni eller andra blödningsrubbningar som skulle kontraindicera intramuskulär injektion såvida inte den potentiella nyttan överväger risken för blödningar.

### Skydd mot influensa

Det finns inget immunkorrelat för skydd fastställt mot influensa A (H5N1).

Ett skyddande immunsvaret framkallas eventuellt inte hos alla vaccinemottagare. Dessutom kan antikroppssvaren vara otillräckliga för att ge skydd hos patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression.

Viss grad av korsreaktiv immunitet har observerats mot H5N1-virus av klad som avviker från den hos vaccinstammen. Graden av skydd som kan framkallas mot H5N1-stammar av annan klad är dock okänd (se avsnitt 5.1).

Då en andra dos rekommenderas bör det observeras att det inte finns några säkerhets-, immunogenitets- eller effektivitetsdata som stöder utbytbarhet av Foclivia mot andra monovalenta H5N1-vacciner.

Även om inga uppgifter finns tillgängliga från användning av Foclivia har fall av konvulsioner med och utan feber rapporterats hos patienter som vaccinerats med Focetria, ett pandemiskt H1N1-vaccin adjuvanterat med MF59.1, som liknar Foclivia.

Majoriteten av konvulsioner med feber förekom hos pediatrika patienter. Några fall observerades hos patienter med känd epilepsi. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt patienter som lider av epilepsi och läkaren bör informera patienterna (eller föräldrarna) om risken att drabbas av konvulsion. (se avsnitt 4.8).

Synkope (svimning) kan förekomma efter, eller till och med före, en vaccination som en psykologisk reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Foclivia kan administreras samtidigt med icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa och immunisering ska utföras på separata extremiteter.

Det finns inga data om samtidig administrering av Foclivia med andra vacciner än icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa. Om samtidig administrering med annat vaccin övervägs, skall vaccinet ges i olika extremiteter. Observera att biverkningarna då kan intensifieras.

Det immunologiska svaret kan reduceras om patienten genomgår immunsupprimerande behandling.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Begränsade data från kvinnor som blev gravida under loppet av kliniska prövningar med Foclivia eller andra pandemiska vacciner adjuvanterade med MF59C.1 var otillräckliga för att ge information om vaccinassocierade risker vid graviditet.

Under H1N1-pandemin 2009 uppskattas dock att mer än 90 000 kvinnor vaccinerades under graviditeten med Focetria (ett pandemiskt H1N1-vaccin som liknar Foclivia) som innehåller samma mängd MF59C.1 som Foclivia. Spontanrapportering av biverkningar efter marknadsföring och en interventionsstudie visar inga tecken på direkta eller indirekta skadliga effekter av Focetriaexponering på graviditet. Dessutom visade två stora observationsstudier som syftade till att bedöma säkerheten vid Focetriaexponering under graviditet ingen ökning av frekvens av graviditetsdiabetes, preeklampsi, aborter, dödfödselar, låg födelsevikt, prematuritet, neonatala dödsfall och medfödda missbildningar hos nästan 10 000 vaccinerade gravida kvinnor och deras barn jämfört med ovaccinerade kontroller.

Vårdgivare måste, med hänsyn till de officiella rekommendationerna, väga fördelarna mot de potentiella riskerna med att ge Focliviavaccinet till gravida kvinnor.

##### Amning

Det finns inga data från användning av Foclivia under amning. Den eventuella nyttan och riskerna för modern och barnet bör beaktas före administrering av Foclivia under amning.

##### Fertilitet

Det saknas data avseende fertilitet hos människa. En studie på honkaniner tydde inte på några reproduktions- eller utvecklingstoxiska effekter av Foclivia. Fertilitet hos män har inte bedömts på djur (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vissa biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

- Kliniska prövningar

*Biverkningar från kliniska prövningar på vuxna och äldre (i åldern över 18 år)*

Förekomsten av biverkningar har utvärderats i sju kliniska prövningar på friska försökspersoner omfattande över 4 300 vuxna och äldre som gavs H5N1-vaccin kombinerat med adjuvanset MF59C.1 (minst 7,5 µg hemagglutinin HA) innehållande antingen A/turkey/Turkey/1/2005- eller A/Vietnam/1194/2004-stammen. Det var 3 872 försökspersoner i åldern 18-60 år, 365 försökspersoner i åldern 61-70 år och 89 försökspersoner äldre än 70 år. Säkerhetsprofilen i kliniska studier med H5N1-vaccin som innehöll antingen stammar från A/turkey/Turkey/1/2005 eller A/Vietnam/1194/2004 är jämförbar (se avsnitt 5.1). Kliniska studier med 80 försökspersoner som fick adjuvanterat vaccin med en H5N3- eller en H9N2-stam visade en liknande säkerhetsprofil.

Alla studier visade en generell trend mot minskade rapporter om förväntade lokala biverkningar efter den andra vaccinationen jämfört med den första.

Oavsett antigendos, rapporterades nästan alla förväntade systemiska biverkningar på vaccinationsdagen (dag 1) eller under de 3 dagarna omedelbart därefter.

Säkerhetsdata beträffande en boosterdos är begränsade till tre prövningar utförda med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 (V87P1, V87P2) eller A/turkey/Turkey/1/2005 (V87P1E1) som omfattade 116 vuxna (18-60 år) och 56 äldre försökspersoner (≥ 61 år). Ingen ökning av förväntade biverkningar rapporterades när en boosterdos administrerades 6 eller 18 månader senare, efter den initiala dosserien. En liten ökning av förväntade biverkningar hos vuxna rapporterades när en boosterdos administrerades 18 månader efter den initiala dosserien. Hos äldre ökade de rapporterade förväntade biverkningarna endast med den tredje booster dosen jämfört med den andra dosen.

Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningsfrekvenserna efter någon av vaccinationsdoserna (dvs. 1:a, 2:a eller booster) var liknande och listas enligt MedDRA:s frekvenskonvention och klassificering av organsystem:

Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

<b>MedDRA klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥ 1/10)</b>	<b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Sällsynta (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk		
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Svettning	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Myalgi	Artralgi	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, trötthet, frossa, allmän sjukdomskänsla	Ekkymos vid injektionsstället, feber	Anafylaxi

Majoriteten av dessa reaktioner försvinner vanligen inom 1–2 dagar utan behandling.

Kliniska prövningar på särskilda populationer

Biverkningar hos särskilda populationer har utvärderats i två kliniska prövningar, V87\_25 och V87\_26, och omfattar vuxna (18-60 år) och äldre (≥ 61 år) försökspersoner som antingen var friska eller hade underliggande medicinska tillstånd eller immunsuppressiva tillstånd.

	<b>H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/turkey/Turkey/1/2005-vaccin</b>							
	<b>Studie V87_25</b>				<b>Studie V87_26</b>			
	<b>Medicinska tillstånd</b>		<b>Friska</b>		<b>Immunkomprimerade</b>		<b>Friska</b>	
	Vuxna (20-60 år)*	Äldre (61-84 år)*	Vuxna (19-60 år)*	Äldre (61-79 år)*	Vuxna (20-60 år)*	Äldre (61-84 år)*	Vuxna (18-59 år)*	Äldre (61-91 år)*
Antal försökspersoner	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

I studierna V87\_25 and V87\_26 överensstämde säkerheten för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friska vuxna och äldre försökspersoner med befintliga säkerhetsdata från tidigare kliniska prövningar. Hos immunsupprimerade försökspersoner mellan 18 och 60 års ålder rapporterades dock något högre frekvenser av illamående (13,0 %). Dessutom rapporterades högre frekvenser av artralgi (upp till 23,3 %) hos både vuxna och äldre försökspersoner som var immunsupprimerade eller hade underliggande medicinska tillstånd.

Följande förväntade biverkningar samlades också in i dessa två studier och rapporterades med följande frekvenser för försökspersoner som fick H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 oavsett ålder eller hälsostatus: diarré (upp till 11,9 %), nedsatt aptit (upp till 10,9 %) och kräkningar (upp till 1,7 %). I båda studierna rapporterade försökspersoner med underliggande medicinska och immunsuppressiva tillstånd högre frekvenser av diarré, nedsatt aptit och kräkningar jämfört med friska försökspersoner (oavsett ålder).

*Biverkningar från klinisk prövning på barn i åldern 6 månader till 17 år*

En klinisk prövning (Studie V87P6) utfördes med ett H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin kombinerat med adjuvanset MF59C.1 (N=334) jämfört med säsongsinfluensavaccin (N=137).

Oavsett ålder var reaktogeniciteten högre efter den första dosen än efter den andra vaccinationen. Reaktogeniciteten efter den tredje dosen som administrerades 12 månader efter den andra dosen var högre än efter både första och andra dosen. Procentandelen försökspersoner som rapporterade lokala biverkningar var högre i de äldre åldersgrupperna, huvudsakligen på grund av fler rapporter om smärta. Hos småbarn var hudrodnad och ömhet de oftast rapporterade förväntade lokala biverkningarna, och irritabilitet och onormalt gråtande var de oftast rapporterade förväntade systemiska biverkningar. Hos barn och ungdomar var smärta den oftast rapporterade förväntade lokala biverkningen, och trötthet och huvudvärk var de oftast rapporterade förväntade systemiska biverkningarna. I alla åldersgrupper var frekvensen av feber efter en dos inte mer än 6 %.

	<b>Studie V87P6</b>		
	<b>H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin</b>		
	<b>Första dosen</b>	<b>Andra dosen (21 dagar efter första dosen)</b>	<b>Tredje dosen (12 månader efter andra dosen)</b>
<b>Småbarn (6 till 35 mån.)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>	<b>N=124</b>
Alla	76%	68%	80%
Lokala	47%	46%	60%
Systemiska	59%	51%	54%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	0%	0%
Övriga biverkningar	54%	49%	35%
<b>Barn (3 till 8 år)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>	<b>N=85</b>
Alla	72%	68%	79%
Lokala	66%	58%	74%
Systemiska	32%	33%	45%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	4%	2%	6%
Övriga biverkningar	36%	31%	19%
<b>Ungdomar (9 till 17 år)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>	<b>N=83</b>
Alla	91%	82%	89%
Lokala	81%	70%	81%
Systemiska	69%	52%	69%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	1%	2%
Övriga biverkningar	30%	27%	22%

Focetria (ett pandemiskt H1N1-vaccin adjuvanterat med MF59.1 som liknar Foclivia).

Biverkningar i veckan efter vaccination med Focetria H1N1v från 77 barn i åldern 3-8 år och 80 barn och ungdomar i åldern 9-17 år som fick 7,5 µg-formuleringen rapporterades enligt följande:

	<b>Injektion 1</b>	<b>Injektion 2</b>
<b>Barn (i åldern 3 till 8 år)</b>	<b>N=77</b>	<b>N=75</b>
Alla biverkningar	74%	69%
Lokala	62%	56%
Systemiska	39%	35%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	4%	1%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	1%

	<i>Injektion 1</i>	<i>Injektion 2</i>
<i>Feber ≥ 40°C</i>	0%	0%
<i>Övriga biverkningar</i>	14%	17%
<b><i>Ungdomar (i åldern 9 till 17 år)</i></b>	<b><i>N=80</i></b>	<b><i>N=79</i></b>
<i>Alla biverkningar</i>	79%	66%
<i>Lokala</i>	70%	58%
<i>Systemiska</i>	45%	30%
<i>Feber ≥ 38°C till 38,9°C</i>	3%	1%
<i>Feber 39°C till 39,9°C</i>	0%	0%
<i>Feber ≥ 40°C</i>	0%	0%
<i>Övriga biverkningar</i>	13%	10%

Data för barn och ungdomar i åldern 3-17 år tyder på en liten minskning av reaktogenicitet efter andra dosen, utan någon ökning av feberfrekvens.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterats för barn och ungdomar i åldern 3 till 17 år:  
Smärta, induration och erytem, sjukdomskänsla, myalgi, huvudvärk och trötthet.

Biverkningar i veckan efter vaccination med Focetria H1N1v från 73 spädbarn i åldern 6-11 månader och 73 småbarn i åldern 12-35 månader som fick 7,5 µg-formuleringen rapporterades enligt följande:

	<i>Injektion 1</i>	<i>Injektion 2</i>
<b><i>Spädbarn (i åldern 6 till 11 månader)</i></b>	<b><i>N=73</i></b>	<b><i>N=68</i></b>
<i>Alla biverkningar</i>	79%	65%
<i>Lokala</i>	44%	26%
<i>Systemiska</i>	70%	56%
<i>Feber ≥ 38°C till 38,9°C</i>	11%	9%
<i>Feber 39°C till 39,9°C</i>	3%	4%
<i>Feber ≥ 40°C</i>	0%	0%
<i>Övriga biverkningar</i>	32%	31%
<b><i>Småbarn (i åldern 12 till 35 månader)</i></b>	<b><i>N=73</i></b>	<b><i>N=71</i></b>
<i>Alla biverkningar</i>	70%	71%
<i>Lokala</i>	51%	49%
<i>Systemiska</i>	60%	49%
<i>Feber ≥ 38°C till 38,9°C</i>	10%	11%
<i>Feber 39°C till 39,9°C</i>	4%	1%
<i>Feber ≥ 40°C</i>	1%	0%
<i>Övriga biverkningar</i>	21%	24%

Data för spädbarn och småbarn i åldern 6-35 månader tyder på en liten minskning av reaktogenicitet efter andra dosen, utan någon ökning av feberfrekvens.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterats för 146 spädbarn och småbarn i åldern 6 till 35 månader:  
Ömhet, erytem, irritabilitet, ovanligt gråtande, sömnighet, diarré, kräkningar och förändrade matvanor.  
Induration och ekkymos var mycket vanliga reaktioner hos småbarn men mindre vanliga hos spädbarn.

- Uppföljning efter marknadsföring

Inga uppföljningsdata av administrering av Foclivia efter marknadsintroduktion finns tillgängliga.

Följande biverkningar rapporterades från uppföljning efter marknadsintroduktion för Focetria (ett H1N1-pandemiskt vaccin som liknar Foclivia) som innehåller samma mängd av adjuvant MF59C.1 som Foclivia, godkänt för användning på barn 6 månader och äldre, vuxna och äldre:

#### Blodet och lymfsystemet

Lymfadenopati.



#### Immunsystemet

Allergiska reaktioner, anafylaxi inklusive dyspné, bronkospasm, laryngalt ödem, som i sällsynta fall ledde till chock, angioödem.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Huvudvärk, yrsel, sömnighet, synkope. Neurologiska sjukdomar som neuralgi, parestesi, konvulsioner och neurit.

#### Hjärtat

Palpitation, takykardi.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Hosta.

#### Magtarmkanalen

Rubbningar i magtarmkanalen som illamående, kräkningar, buksmärter och diarré.

#### Hud och subkutan vävnad

Generaliserade hudreaktioner i form av pruritus, urtikaria eller icke-specifika utslag.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvaghet, smärter i extremiteter.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni.

Därutöver rapporterades följande biverkningar från uppföljning efter marknadsintroduktion av säsongsbundna icke-adjvanterade trivalenta vacciner i alla åldersgrupper och en säsongsbunden trivalent MF59-adjvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning till äldre patienter 65 år och äldre:

#### Blodet och lymfsystemet

Trombocytopeni (vissa fall övergående blodplättsantal understigande 5 000/mm<sup>3</sup>).

#### Centrala och perifera nervsystemet

Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit och Guillain-Barrés syndrom.

#### Blodkärl

Vaskulit som kan vara associerad med övergående njurpåverkan.

#### Hud och subkutan vävnad

Erythema multiforme.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Omfattande svullnad i den injicerade extremiteten som varar mer än en vecka, cellulitliknande reaktioner vid injektionsstället (vissa fall av svullnad, smärta och rodnad som är större än 10 cm och varar i mer än 1 vecka).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Inget fall av överdosering har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influensavaccin, ATC-kod J07BB02

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Pandemiska beredskapsvacciner innehåller influensaantigener som skiljer sig från dem i aktuella cirkulerande influensavirus. Dessa antigener kan betraktas som ”nya” antigener och simulerar en situation där målpopulationen för vaccinet är immunologiskt naiv. Data som erhålls med ett pandemiskt beredskapsvaccin ger stöd för en vaccinationsstrategi som sannolikt kommer att användas för det pandemiska vaccinet: data på klinisk effekt och säkerhet som erhålls med pandemiska beredskapsvacciner är relevanta för pandemiska vacciner.

Immunsvaret på H5N1-vaccin kombinerat med ett adjuvanterat MF59C.1 innehållande A/Vietnam/1194/2004 eller A/turkey/Turkey/1/2005-stam.

#### Vuxna (18–60 år)

En klinisk prövning fas II (V87P1) utfördes med ett H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 på 312 friska vuxna. Två doser vaccin innehållande 7,5 µg hemagglutinin (HA)/dos administrerades med tre veckors mellanrum till 156 försökspersoner. Immunogenitet analyserades hos 149 försökspersoner.

I en klinisk fas III-prövning (V87P13) deltog 2 693 vuxna försökspersoner och 2 566 fick två doser H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 7,5 µg HA/dos, administrerade med tre veckors mellanrum. Immunogenitet analyserades i en undergrupp (N=197) av försökspersonerna.

I en tredje klinisk prövning (V87P11) fick 194 vuxna försökspersoner två doser H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 µg HA/dos administrerat med tre veckors mellanrum. Immunogenitet uppmättes hos 182 försökspersoner.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 och mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos vuxna, mätta med enkel radiell hemolys (single radial haemolysis, SRH) var följande:

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=182
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=128	-
-------------------------	---	--	---

Serostatus vid baslinjen	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* geometrisk genomsnittskvot (GMR) för SRH

Resultat från mikroneutralisering (MN) mot A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 och V87P13) tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens från 67 % (60-74) till 85 % (78-90) respektive från 65 % (58-72) till 83 % (77-89). Immunsvar på vaccination analyserat med MN-test ligger i linje med de resultat som erhöles med SRH-test.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 85 % (79-90) respektive 93 % (89-96). Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys ligger i linje med resultat erhållna med SRH-analys.

Kvarvarande antikroppar efter primärvaccination i denna population analyserades med hemagglutinationsinhibitionstest (HI-test) och SRH- och MN-tester. Jämfört med de antikropps nivåer som erhöles dag 43 efter slutförande av primära vaccinationsprogram var antikropps nivåerna dag 202 reducerade med 1/5 till 1/2 från de tidigare nivåerna.

#### Äldre (≥ 61 år)

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin (A/Vietnam/1194/2004 och A/turkey/Turkey/1/2005) hos försökspersoner i åldern 61 år och äldre (ett begränsat antal försökspersoner var i åldern över 70 år; N=123), mätta med SRH-test i två kliniska studier, var följande:

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=84 <sup>a</sup>	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=210 <sup>b</sup>	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=132 <sup>c</sup>
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=143
Serostatus vid baslinjen	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup>. ålder 62-88 år; <sup>b</sup>. ålder 61-68 år; <sup>c</sup>. ålder 61-89 år

\* seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm<sup>2</sup>

- \*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25 \text{ mm}^2$  för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4 \text{ mm}^2$ )
- \*\*\* GMR för SRH

MN-resultat mot A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 and V87P13) tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens från 57 % (50-64) till 79 % (68-87) respektive från 55 % (48-62) till 58 % (47-69). MN-resultat, likartade med SRH-resultaten, visade ett starkt immunsvaret efter slutförande av grundvaccinationsserierna i en population av äldre försökspersoner.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 68 % (59-75) respektive 81 % (74-87). Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys liknar SRH-resultaten.

Kvarvarande antikroppar efter primärvaccination i denna population, analyserade med HI-, SRH- och MN-tester, reducerades från 1/2 till 1/5 av nivån dag 202 efter vaccination jämfört med dag 43 efter slutförande av primära scheman, analyserade med HI-, SRH- och MN-tester. Upp till 50 % (N=33) av de äldre försökspersonerna i åldern 62 till 88 år som immuniserats med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 i studie V87P1 hade seroskydd vid sex månader.

En tredje dos (booster) av H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1 administrerades 6 månader efter de primära vaccinationsserierna. Resultaten visas med SRH.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004, mätta med SRH-test, var följande:

	Studie V87P1 Vuxna A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen	Studie V87P2 Vuxna A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen	Studie V87P1 Äldre A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* seroprotektion: SRH-area  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25 \text{ mm}^2$  för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMR för SRH

- Stödande data för populationer av vuxna och äldre

I två dosutvärderingsstudier fick 80 vuxna ett adjuvanterat pandemiskt beredskapsvaccin (H5N3 eller H9N2). Två doser vaccin med stammen H5N3 (A/Duck/Singapore/97) i 3 olika doseringar (7,5, 15 och 30  $\mu\text{g}$  HA/dos) gavs med tre veckors mellanrum.

Serumprover testades mot det ursprungliga H5N3-viruset och även mot ett antal olika H5N1-isolat.

Antikroppssvar erhållna med SRH-test visade att 100 % av försökspersonerna uppnådde seroprotektion och 100 % serokonverterade efter två injektioner av 7,5  $\mu\text{g}$ . Dessutom konstaterades att det adjuvanterade vaccinet inducerade antikroppar som gav korskydd mot de H5N1-stammar som isolerades 2003 och 2004 vilka uppvisade viss antigen drift jämfört med de ursprungliga stammarna.

Två doser vaccin innehållande stammen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i 4 olika doseringar (3,75, 7,5, 15 och 30  $\mu\text{g}$  HA/dos) gavs med fyra veckors mellanrum. Serologiska svar erhållna med

HI-test visade att 92 % av försökspersonerna uppnådde seroprotektion och 75 % serokonverterade efter två injektioner med 7,5 µg.

### Korsreaktivitet

*Korsreaktivt immunsvar framkallat av H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mot A/turkey/Turkey/1/2005 och A/Indonesia/5/2005*

### Vuxna (18–60 år)

Visst heterologt immunsvar mot A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; klad 2.2.1) och A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1) kunde upptäckas både efter andra och tredje vaccinationerna, vilket tyder på korsreaktivitet mellan klad 1-vaccinet och klad 2-stammar.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den 2:a dosen hos vuxna i åldrarna 18-60 år, uppmätta med SRH- och HI-analyser, var följande:

	Anti-HA-antikropp	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dagar efter 2:a dosen N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=197
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)***	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	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* seroprotektion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR för SRH

† I V87P1: baseline inte testat

° uppmätt via HI-analys  $\geq 40$

°° GMR för HI

MN-resultat för de kliniska studierna V87P12, V87P3 och V87P13 i ovanstående tabell visade en seroprotektionsfrekvens och serokonversionsfrekvens mot A/turkey/Turkey/2005 i spannet från 10% (2–27) till 39% (32–46) respektive från 10% (2–27) till 36% (29–43). MN-resultaten visade GMR mot A/turkey/Turkey/2005 i spannet från 1,59 till 2,95.

## Äldre (≥ 61 år)

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\* och serokonversionsfaktor\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/turkey/Turkey/05 efter den 2:a dosen hos äldre försökspersoner ≥ 61 år, mätta med SRH- och HI-tester, var följande:

	Anti-HA-antikropp	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004  21 dagar efter 2:a dosen N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004  21 dagar efter 2:a dosen N=207
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	57% (39–73)	20% (18–23)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)*	NA***	48% (41–55)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)**	NA***	1,74 (1,57–1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) <sup>o</sup>	36% (21–54)	25% (19–32)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) <sup>o</sup>	NA***	19% (14–25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) <sup>oo</sup>	NA***	1,79 (1,56–2,06)

\* mätt med SRH-test ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* geometrisk genomsnittskvot för SRH

<sup>o</sup> mätt med HI-test ≥ 40

<sup>oo</sup> geometrisk genomsnittskvot för HI

\*\*\* I V87P1: baslinjen ej testad

MN-resultat för de kliniska studierna i tabellen ovan visade en seroprotektionsfrekvens mot A/turkey/Turkey/05 som varierade från 11 % (3–25) (V87P1-studien) till 30 % (24–37) (V87P13-studien) och en serokonversionsfrekvens på 25 % (19–31) för V87P13-studien. MN-resultat i V87P13-studien gav ett GMR mot A/turkey/Turkey/05 på 2,01 (1,78–2,26).

*Korsreaktivt immunsvar framkallat av A/turkey/Turkey/1/2005 mot A/Indonesia/5/2005 och A/Vietnam/1194/2004*

Heterologt immunsvar mot A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1) kunde upptäckas i studie V87P11 efter den andra vaccinationen, vilket tyder på korsreaktivitet för klad 2.2.1-vaccin mot klad 2.1-stammar.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/Indonesia/5/2005 och A/Vietnam/1194/2004 efter den 2:a dosen hos vuxna (18–60 år) och äldre (≥ 61 år), uppmätta med SRH- och HI-analys, var följande:

Anti-HA-antikropp		V87P11 Vuxna (18–60 år) N=186		V87P11 Äldre (≥61-89 år) <sup>a</sup> N=142	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) <sup>o</sup>	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) <sup>o</sup>	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) <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)

- a. faktiskt åldersintervall hos rekryterad population
- \* seroprotektion: SRH-area  $\geq 25 \text{ mm}^2$
- \*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25 \text{ mm}^2$  för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4 \text{ mm}^2$ )
- \*\*\* GMR för SRH
  - o uppmätt via HI-analys  $\geq 40$
  - oo GMR för HI

MN-resultat för A/Indonesia/5/2005 visade en seroprotektionsfrekvens på 38% (31–45) hos vuxna (18–60 år) och 14% (8–20) hos äldre ( $\geq 61$  år), en serokonversionsfrekvens på 58% (50–65) hos vuxna och 30% (23–38) hos äldre och slutligen GMR 4,67 (3,95–5,56) hos vuxna och 2,19 (1,86–2,58) hos äldre.

MN-resultat för A/Vietnam/1194/2004 visade en seroprotektionsfrekvens på 10% (6–16) hos vuxna (18–60 år) och 6% (3–11) hos äldre ( $\geq 61$  år), en serokonversionsfrekvens på 19% (13–25) hos vuxna och 7% (4–13) hos äldre och slutligen GMR 1,86 (1,63–2,12) hos vuxna och 1,33 (1,17–1,51) hos äldre.

#### Immunologiskt långtidsminne vid booster:

En enkel vaccination med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin inducerade ett högt och snabbt serologiskt svar hos försökspersoner som primärvaccinerats 6–8 år tidigare med två doser av ett annat vaccin med samma formulering men med användning av stammen H5N3.

I en klinisk fas I-prövning (V87P3) fick försökspersoner i åldern 18–65 år som primats 6–8 år tidigare med 2 doser av MF59-adjuvanterat H5N3-vaccin/A/Duck/Singapore/97 2 boosterdosor av H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin. SRH-resultat efter den första dosen, som efterliknar pre-pandemisk priming plus en enkel heterolog boosterdosor, visade seroprotektions- och serokonversionsfrekvenser på 100% (74–100) och en 18-faldig ökning av SRH-area (GMR).

#### Alternativa vaccinationsscheman:

I en klinisk prövning som utvärderade 4 olika vaccinationsscheman på 240 försökspersoner i åldrarna 18 till 60 år uppkom efter antingen 1, 2, 3 eller 6 veckor efter den första dosen av H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin, alla vaccinationsschemagrupperna efter 3 veckor från den 2:a vaccinationen uppnådde höga nivåer av antikroppar som utvärderats med SRH. SRH-seroprotektionsfrekvenser var mellan 86% och 98%, serokonversion var mellan 64% och 90% och GMR mellan 2,92 och 4,57. Immunsvarets magnitud var lägre i den grupp som fick den 2:a dosen en vecka senare och högre i grupperna med längre intervall.

#### Försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd:

Immunogenitet för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos vuxna (18 till 60 år) och äldre ( $\geq 61$  år) försökspersoner med underliggande medicinska tillstånd (studie V87\_25) eller immunsuppressiva tillstånd (i huvudsak HIV-infekterade försökspersoner) (studie V87\_26) jämfört med friska vuxna (18–60 år) och äldre ( $\geq 61$  år), utvärderades i två randomiserade, kontrollerade kliniska fas III-prövningar (med en säsongsbunden trivalent inaktiverad MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning hos äldre försökspersoner 65 år och äldre som en komparator). I prövning V87-25 och V87\_25, var 96 respektive 67 försökspersoner över 70 år. I båda prövningarna påvisades immunogenitet för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 med HI-, SRH- och MN-analys) efter både den första och andra dosen.

Geometrisk medelarea\*, seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\* och serokonversionsfaktor\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mätt med SRH-analys 21 dagar efter den 2:a dosen var följande:

Studie V87_25				
	Vuxna (20-60 år) <sup>a</sup>	Vuxna (19-60 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-84 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-79 år) <sup>a</sup>
Anti-HA-antikropp (SRH)	Medicinska tillstånd N=140	Friska N=57	Medicinska tillstånd N=143	Friska N=57
Geometrisk medelarea (95% KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektions- frekvens (95% KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversions- frekvens (95% KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversions- faktor (95% KI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Vuxna (20-60 år) <sup>a</sup>	Vuxna (18-59 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-84 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-91 år) <sup>a</sup>
Anti-HA-antikropp (SRH)	Immun- supprimerade N=143	Friska N=57	Immun- supprimerade N=139	Friska N=62
Geometrisk medelarea (95% KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektions- frekvens (95% KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversions- frekvens (95% KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversions- faktor (95% KI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

\* mätt med SRH-analys seroprotektion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>; serokonversion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> för försökspersoner med SRH-area  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> vid baseline eller minst 50% ökning av SRH-area för försökspersoner med  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* geometrisk genomsnittskvot för SRH

HI-resultat för två kliniska studier visade lägre värden än de som rapporterats i tidigare studier. Serokonversionsfrekvenser mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 var mellan 37,50% och 43,10% hos friska vuxna och mellan 19,18% och 26,47% hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 21,43% och 30,65% hos äldre friska försökspersoner och mellan 24,49% och 27,86% hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

MN-resultat mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 indikerar en serokonversionsfrekvens på 66,67% hos friska vuxna och mellan 33,57% och 54,14% hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 24,39% och 29,03% hos friska äldre försökspersoner och mellan 31,65% och 39,42% hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

I de båda studierna V87\_25 och V87\_26 tyder de lägre nivåerna av antikroppar (mätt med HI-, SRH- och MN-analys) och nedsatta seroprotektionsfrekvenser hos vuxna och äldre ( $\geq 61$  års ålder) försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd på att H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 kanske inte ger samma nivå av skydd mot A/H5N1-stammen jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.4). Dessa studier gav begränsade immunogenitetsdata hos försökspersoner med vissa underliggande medicinska (framför allt nedsatt njurfunktion och perifer kardiovaskulär sjukdom) och immunsuppressiva tillstånd (framför allt transplantatmottagare och



patienter som genomgår cancerbehandling). I dessa prövningar uppmättes också lägre nivåer av antikroppar och nedsatta seroprotektionsfrekvenser mot homologt H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friska äldre försökspersoner, jämfört med friska vuxna, även om tidigare studier visade induktion av tillräckliga immunogenetiska svar mot H5N1-stammar (se ovan för information om äldre).

#### Tillgängliga data för pediatrika populationer

En klinisk prövning (V87P6) utfördes med ett H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin kombinerat med adjuvanset MF59C.1 på 471 barn i åldern 6 månader till 17 år. Två doser om 7,5 µg administrerades med tre veckors mellanrum och en tredje dos 12 månader efter den första dosen. Efter 3 veckor från den 2:a vaccinationen (dag 43) uppnådde alla åldersgrupper (dvs. 6–35 månader, 3–8 år och 9–17 år) höga nivåer antikroppar mot A/Vietnam/1194/2004, utvärderade med SRH- och HI-tester som presenteras i nedanstående tabell. I denna prövning observerades inga vaccinerade allvarliga biverkningar.

		<b>Småbarn (6 till 35 månader)</b>	<b>Barn (3 till 8 år)</b>	<b>Ungdomar (9 till 17 år)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
HI	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) Dag 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) Dag 43 till dag 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) Dag 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) Dag 43	100% (97–100)	100% (96–100)	100% (96–100)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) Dag 43 till dag 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) Dag 43	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)

MN-resultat mot A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektionsfrekvens på 99 % (95% KI: 94–100), en serokonversionsfrekvens som varierar från 97 % (95% KI: 91–99) till 99 % (95% KI: 96–100) och ett GMR som varierar från 29 (95% KI: 25–35) till 50 (95% KI: 44–58).

#### Immunogenitetsresultat med Focetria H1N1v (Studie V111\_03):

Seroprotektionsfrekvensen och serokonversionsfrekvensen mätt med HI-test och serokonversionsfaktorn uttryckt som geometriska genomsnittskvoter erhållna med HI-test för anti-HA-antikroppar mot H1N1 efter administrering av en och två 7,5 µg-doser av Focetria utvärderades i 70 barn och ungdomar (9-17 år), 60 barn (3-8 år), 58 barn (12-35 månader) och 49 spädbarn (6-11 månader). CHMP-kriterierna för immunogenicitet hos vuxna (18–60 år) uppfylldes både efter den första och den andra dosen i alla ovannämnda åldersgrupper (både i den totala populationen och i undergruppen som var seronegativ vid baslinjen).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Foclivia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för aktiv immunisering mot H5N1-subtypen av influensa A-virus. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Foclivia har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ej relevant.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska uppgifter som samlats in med Foclivia och vaccin mot den årliga influensan som innehåller adjuvanset MF59C.1 visar inga särskilda risker för människor baserat på konventionella studier av upprepad dostoxicitet, lokal tolerans, kvinnlig fertilitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet (vid slutet av amningsperioden).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid,  
Kaliumklorid,  
Kaliumdivätefosfat,  
Dinatriumfosfatdihydrat,  
Magnesiumkloridhexahydrat,  
Kalciumkloriddihydrat,  
Vatten för injektionsvätskor.

För adjuvanset, se avsnitt 2.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

1 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Kassera om vaccinet har varit fruset. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

0,5 ml i förfylld spruta (typ 1-glas) med kolvpropp (brombutylgummi). Förpackningar med 1 och 10 styck med eller utan nål. Sprutor utan nål är monterade med ett luerlock-system.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Skakas varsamt före användning.

Efter skakning är det normala utseendet på Foclivia en mjölkvit suspension.

Inspektera suspensionen visuellt före administrering. Om partiklar syns och/eller suspensionen ser onormal ut ska vaccinet kasseras.

På förfyllda sprutor utan nål monterade med ett luerlock-system avlägsnas skyddshättan genom att skruva den moturs. När skyddshättan är avlägsnad, fäst nålen på sprutan genom att skruva den medurs tills den är låst. När nålen är fastsatt, ta bort nålskyddet och administrera vaccinet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19 oktober 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 19 oktober 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel är tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Foclivia injektionsvätska, suspension  
Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas)\* från stammen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogram\*\* per 0,5 ml dos

\* förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar

\*\* uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvanset MF59C.1 innehåller:

Skvalen	9,75 milligram
Polysorbat 80	1,175 milligram
Sorbitantrioleat	1,175 milligram
Natriumcitrat	0,66 milligram
Citronsyra	0,04 milligram

Detta vaccin uppfyller WHO:s rekommendationer och EU:s beslut för pandemin.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Vaccinet innehåller 1,899 milligram natrium och 0,081 milligram kalium per 0,5 ml dos.

Foclivia kan innehålla spårrester av ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension.  
Mjölkvit vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaproylax vid en officiellt deklarerad pandemi.  
Foclivia skall användas i enlighet med officiella riktlinjer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Vuxna och äldre (18 år och äldre): 0,5 ml vid valt datum.  
En andra dos av vaccinet ska ges efter ett intervall om minst 3 veckor.

Foclivia utvärderades hos vuxna (i åldern 18 till 60 år) och äldre (över 60 år gamla) efter ett primärvaccinationsschema dag 1 och dag 22.

Data beträffande en tredje dos (booster) som administreras 6 månader efter den första dosen är begränsade (se avsnitt 4.8 och 5.1).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Foclivia hos försökspersoner i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information för försökspersoner i åldern 6 månader till 18 år finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Inga data för barn i åldern under 6 månader finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Vaccinet ges som intramuskulär injektion i deltoideusmuskeln eller den anterolaterala delen av låret (beroende på muskelmassan).

### **4.3 Kontraindikationer**

Tidigare händelse av en anafylaktisk (dvs. livshotande) reaktion mot någon av de ingående komponenterna i vaccinet eller spårrester (ägg, kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetylmetylammoniumbromid).

I en pandemisk situation kan det emellertid vara lämpligt att ändå ge vaccinet till individer med tidigare anafylaktisk reaktion enligt vad som definieras ovan, förutsatt att utrustning för återupplivning finns omedelbart tillgänglig om behov uppstår. Se avsnitt 4.4.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Försiktighet krävs vid administrering av detta vaccin till personer med känd överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, och rester (ägg, kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid).

Liksom för alla injicerbara vacciner skall lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas omedelbart tillgängliga i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Om den pandemiska situationen tillåter, bör immunisering skjutas upp hos patienter med febersjukdom tills febern har försvunnit.

Vaccinet skall under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data för subkutan administrering av Foclivia. Sjukvårdspersonal måste väga nyttan mot de potentiella riskerna vid administrering av vaccinet till individer med trombocytopeni eller andra blödningsrubbningar som skulle kontraindicera intramuskulär injektion såvida inte den potentiella nyttan överväger risken för blödningar.

#### Skydd mot influensa

Det finns inget immunkorrelat för skydd fastställt mot influensa A (H5N1).

Ett skyddande immunsvaret framkallas eventuellt inte hos alla vaccinnottagare. Dessutom kan antikroppssvaret vara otillräckliga för att ge skydd hos patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression.

Viss grad av korsreaktiv immunitet har observerats mot H5N1-virus av klad som avviker från den hos vaccinstammen. Graden av skydd som kan framkallas mot H5N1-stammar av annan klad är dock okänd (se avsnitt 5.1).

Då en andra dos rekommenderas bör det observeras att det inte finns några säkerhets-, immunogenitets- eller effektivitetsdata som stöder utbytbarhet av Foclivia mot andra monovalenta H5N1-vacciner.

Även om inga uppgifter finns tillgängliga från användning av Foclivia har fall av konvulsioner med och utan feber rapporterats hos patienter som vaccinerats med Focetria, ett pandemiskt H1N1-vaccin adjuvanterat med MF59.1, som liknar Foclivia.

Majoriteten av konvulsioner med feber förekom hos pediatrika patienter. Några fall observerades hos patienter med känd epilepsi. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt patienter som lider av epilepsi och läkaren bör informera patienterna (eller föräldrarna) om risken att drabbas av konvulsion. (se avsnitt 4.8).

Synkope (svimning) kan förekomma efter, eller till och med före, en vaccination som en psykologisk reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Foclivia kan administreras samtidigt med icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa och immunisering ska utföras på separata extremiteter.

Det finns inga data om samtidig administrering av Foclivia med andra vacciner än icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa. Om samtidig administrering med annat vaccin övervägs, skall vaccinet ges i olika extremiteter. Observera att biverkningarna då kan intensifieras.

Det immunologiska svaret kan reduceras om patienten genomgår immunsupprimerande behandling.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Begränsade data från kvinnor som blev gravida under loppet av kliniska prövningar med Foclivia eller andra pandemiska vacciner adjuvanterade med MF59C.1 var otillräckliga för att ge information om vaccinassocierade risker vid graviditet.

Under H1N1-pandemin 2009 uppskattas dock att mer än 90 000 kvinnor vaccinerades under graviditeten med Focetria (ett pandemiskt H1N1-vaccin som liknar Foclivia) som innehåller samma mängd MF59C.1 som Foclivia. Spontanrapportering av biverkningar efter marknadsföring och en interventionsstudie visar inga tecken på direkta eller indirekta skadliga effekter av Focetriaexponering på graviditet. Dessutom visade två stora observationsstudier som syftade till att bedöma säkerheten vid Focetriaexponering under graviditet ingen ökning av frekvens av graviditetsdiabetes, preeklampsi, aborter, dödfödslar, låg födelsevikt, prematuritet, neonatala dödsfall och medfödda missbildningar hos nästan 10 000 vaccinerade gravida kvinnor och deras barn jämfört med ovaccinerade kontroller.

Vårdgivare måste, med hänsyn till de officiella rekommendationerna, väga fördelarna mot de potentiella riskerna med att ge Foclivivaccinet till gravida kvinnor.

##### Amning

Det finns inga data från användning av Foclivia under amning. Den eventuella nyttan och riskerna för modern och barnet bör beaktas före administrering av Foclivia under amning.

##### Fertilitet

Det saknas data avseende fertilitet hos människa. En studie på honkaniner tydde inte på några reproduktions- eller utvecklingstoxiska effekter av Foclivia. Fertilitet hos män har inte bedömts på djur (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

- Kliniska prövningar

*Biverkningar från kliniska prövningar på vuxna och äldre (i åldern över 18 år)*

Förekomsten av biverkningar har utvärderats i sju kliniska prövningar på friska försökspersoner omfattande över 4 300 vuxna och äldre som gavs H5N1-vaccin kombinerat med adjuvanset MF59C.1 (minst 7,5 µg hemagglutinin HA) innehållande antingen A/turkey/Turkey/1/2005- eller A/Vietnam/1194/2004-stammen. Det var 3 872 försökspersoner i åldern 18-60 år, 365 försökspersoner i åldern 61-70 år och 89 försökspersoner äldre än 70 år. Säkerhetsprofilen i kliniska studier med H5N1-vaccin som innehöll antingen stammar från A/turkey/Turkey/1/2005 eller A/Vietnam/1194/2004 är jämförbar (se avsnitt 5.1). Kliniska studier med 80 försökspersoner som fick adjuvanterat vaccin med en H5N3- eller en H9N2-stam visade en liknande säkerhetsprofil.

Alla studier visade en generell trend mot minskade rapporter om förväntade lokala biverkningar efter den andra vaccinationen jämfört med den första.

Oavsett antigendos, rapporterades nästan alla förväntade systemiska biverkningar på vaccinationsdagen (dag 1) eller under de 3 dagarna omedelbart därefter.

Säkerhetsdata beträffande en boosterdos är begränsade till tre prövningar utförda med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 (V87P1, V87P2) eller A/turkey/Turkey/1/2005 (V87P1E1) som omfattade 116 vuxna (18-60 år) och 56 äldre försökspersoner (≥ 61 år). Ingen ökning av förväntade biverkningar rapporterades när en boosterdos administrerades 6 eller 18 månader senare, efter den initiala dosserien. En liten ökning av förväntade biverkningar hos vuxna rapporterades när en boosterdos administrerades 18 månader efter den initiala dosserien. Hos äldre ökade de rapporterade förväntade biverkningarna endast med den tredje booster dosen jämfört med den andra dosen.

Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningsfrekvenserna efter någon av vaccinationsdoserna (dvs. 1:a, 2:a eller booster) var liknande och listas enligt MedDRA:s frekvenskonvention och klassificering av organsystem:

Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Magtarmkanalen		Illamående	
Hud och subkutan vävnad		Svettning	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, trötthet, frossa, allmän sjukdomskänsla	Ekkymos vid injektionsstället, feber	Anafylaxi

Majoriteten av dessa reaktioner försvinner vanligen inom 1–2 dagar utan behandling.

Kliniska prövningar på särskilda populationer

Biverkningar hos särskilda populationer har utvärderats i två kliniska prövningar, V87\_25 och V87\_26, och omfattar vuxna (18-60 år) och äldre (≥ 61 år) försökspersoner som antingen var friska eller hade underliggande medicinska tillstånd eller immunsuppressiva tillstånd.

	H5N1 MF59C.1-adjuvanerat A/turkey/Turkey/1/2005-vaccin							
	Studie V87_25				Studie V87_26			
	Medicinska tillstånd		Friska		Immunkomprimerade		Friska	
	Vuxna (20-60 år)*	Äldre (61-84 år)*	Vuxna (19-60 år)*	Äldre (61-79 år)*	Vuxna (20-60 år)*	Äldre (61-84 år)*	Vuxna (18-59 år)*	Äldre (61-91 år)*
Antal försökspersoner	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

I studierna V87\_25 and V87\_26 överensstämde säkerheten för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friska vuxna och äldre försökspersoner med befintliga säkerhetsdata från tidigare kliniska prövningar. Hos immunsupprimerade försökspersoner mellan 18 och 60 års ålder rapporterades dock något högre frekvenser av illamående (13,0 %). Dessutom rapporterades högre frekvenser av artralgi (upp till 23,3 %) hos både vuxna och äldre försökspersoner som var immunsupprimerade eller hade underliggande medicinska tillstånd.

Följande förväntade biverkningar samlades också in i dessa två studier och rapporterades med följande frekvenser för försökspersoner som fick H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 oavsett ålder eller hälsostatus:



diarré (upp till 11,9 %), nedsatt aptit (upp till 10,9 %) och kräkningar (upp till 1,7 %). I båda studierna rapporterade försökspersoner med underliggande medicinska och immunsuppressiva tillstånd högre frekvenser av diarré, nedsatt aptit och kräkningar jämfört med friska försökspersoner (oavsett ålder).

*Biverkningar från klinisk prövning på barn i åldern 6 månader till 17 år*

En klinisk prövning (Studie V87P6) utfördes med ett H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin kombinerat med adjuvanset MF59C.1 (N=334) jämfört med säsongsinfluensavaccin (N=137).

Oavsett ålder var reaktogeniciteten högre efter den första dosen än efter den andra vaccinationen. Reaktogeniciteten efter den tredje dosen som administrerades 12 månader efter den andra dosen var högre än efter både första och andra dosen. Procentandelen försökspersoner som rapporterade lokala biverkningar var högre i de äldre åldersgrupperna, huvudsakligen på grund av fler rapporter om smärta. Hos småbarn var hudrodnad och ömhet de oftast rapporterade förväntade lokala biverkningarna, och irritabilitet och onormalt gråtande var de oftast rapporterade förväntade systemiska biverkningar. Hos barn och ungdomar var smärta den oftast rapporterade förväntade lokala biverkningen, och trötthet och huvudvärk var de oftast rapporterade förväntade systemiska biverkningarna. I alla åldersgrupper var frekvensen av feber efter en dos inte mer än 6 %.

	<b>Studie V87P6</b>		
	<b>H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin</b>		
	<b>Första dosen</b>	<b>Andra dosen (21 dagar efter första dosen)</b>	<b>Tredje dosen (12 månader efter andra dosen)</b>
<b>Småbarn (6 till 35 mån.)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>	<b>N=124</b>
Alla	76%	68%	80%
Lokala	47%	46%	60%
Systemiska	59%	51%	54%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	0%	0%
Övriga biverkningar	54%	49%	35%
<b>Barn (3 till 8 år)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>	<b>N=85</b>
Alla	72%	68%	79%
Lokala	66%	58%	74%
Systemiska	32%	33%	45%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	4%	2%	6%
Övriga biverkningar	36%	31%	19%
<b>Ungdomar (9 till 17 år)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>	<b>N=83</b>
Alla	91%	82%	89%
Lokala	81%	70%	81%
Systemiska	69%	52%	69%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	1%	2%
Övriga biverkningar	30%	27%	22%

Focetria (ett pandemiskt H1N1-vaccin adjuvanterat med MF59.1 som liknar Foclivia).

Biverkningar i veckan efter vaccination med Focetria H1N1v från 77 barn i åldern 3-8 år och 80 barn och ungdomar i åldern 9-17 år som fick 7,5 µg-formuleringen rapporterades enligt följande:

	<b>Injektion 1</b>	<b>Injektion 2</b>
<b>Barn (i åldern 3 till 8 år)</b>	<b>N=77</b>	<b>N=75</b>
Alla biverkningar	74%	69%
Lokala	62%	56%
Systemiska	39%	35%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	4%	1%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	1%
Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Övriga biverkningar	14%	17%

<b>Ungdomar (i åldern 9 till 17 år)</b>	<b>N=80</b>	<b>N=79</b>
Alla biverkningar	79%	66%
Lokala	70%	58%
Systemiska	45%	30%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	3%	1%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Övriga biverkningar	13%	10%

Data för barn och ungdomar i åldern 3-17 år tyder på en liten minskning av reaktogenicitet efter andra dosen, utan någon ökning av feberfrekvens.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterats för barn och ungdomar i åldern 3 till 17 år: Smärta, induration och erytem, sjukdomskänsla, myalgi, huvudvärk och trötthet.

Biverkningar i veckan efter vaccination med Focetria H1N1v från 73 spädbarn i åldern 6-11 månader och 73 småbarn i åldern 12-35 månader som fick 7,5 µg-formuleringen rapporterades enligt följande:

	<b>Injektion 1</b>	<b>Injektion 2</b>
<b>Spädbarn (i åldern 6 till 11 månader)</b>	<b>N=73</b>	<b>N=68</b>
Alla biverkningar	79%	65%
Lokala	44%	26%
Systemiska	70%	56%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	11%	9%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	3%	4%
Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Övriga biverkningar	32%	31%
<b>Småbarn (i åldern 12 till 35 månader)</b>	<b>N=73</b>	<b>N=71</b>
Alla biverkningar	70%	71%
Lokala	51%	49%
Systemiska	60%	49%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	10%	11%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	4%	1%
Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$	1%	0%
Övriga biverkningar	21%	24%

Data för spädbarn och småbarn i åldern 6-35 månader tyder på en liten minskning av reaktogenicitet efter andra dosen, utan någon ökning av feberfrekvens.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterats för 146 spädbarn och småbarn i åldern 6 till 35 månader: Ömhet, erytem, irritabilitet, ovanligt gråtande, sömnighet, diarré, kräkningar och förändrade matvanor. Induration och ekkymos var mycket vanliga reaktioner hos småbarn men mindre vanliga hos spädbarn.

- Uppföljning efter marknadsföring

Inga uppföljningsdata av administrering av Foclivia efter marknadsintroduktion finns tillgängliga.

Följande biverkningar rapporterades från uppföljning efter marknadsintroduktion för Focetria (ett H1N1-pandemiskt vaccin som liknar Foclivia) som innehåller samma mängd av adjuvant MF59C.1 som Foclivia, godkänt för användning på barn 6 månader och äldre, vuxna och äldre:

#### Blodet och lymfsystemet

Lymfadenopati.

#### Immunsystemet

Allergiska reaktioner, anafylaxi inklusive dyspné, bronkospasm, laryngalt ödem, som i sällsynta fall ledde till chock, angioödem.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Huvudvärk, yrsel, sömnhighet, synkope. Neurologiska sjukdomar som neuralgi, parestesi, konvulsioner och neurit.

#### Hjärtat

Palpitation, takykardi.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Hosta.

#### Magtarmkanalen

Rubbningar i magtarmkanalen som illamående, kräkningar, buksmärter och diarré.

#### Hud och subkutan vävnad

Generaliserade hudreaktioner i form av pruritus, urtikaria eller icke-specifika utslag.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvaghet, smärter i extremiteter.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni.

Därutöver rapporterades följande biverkningar från uppföljning efter marknadsintroduktion av säsongsbundna icke-adjuvanterade trivalenta vacciner i alla åldersgrupper och en säsongsbunden trivalent MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning till äldre patienter 65 år och äldre:

#### Blodet och lymfsystemet

Trombocytopeni (vissa fall övergående blodplättsantal understigande 5 000/mm<sup>3</sup>).

#### Centrala och perifera nervsystemet

Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit och Guillain-Barrés syndrom.

#### Blodkärl

Vaskulit som kan vara associerad med övergående njurpåverkan.

#### Hud och subkutan vävnad

Erythema multiforme.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Omfattande svullnad i den injicerade extremiteten som varar mer än en vecka, cellulitliknande reaktioner vid injektionsstället (vissa fall av svullnad, smärta och rodnad som är större än 10 cm och varar i mer än 1 vecka).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Inget fall av överdosering har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influensavaccin, ATC-kod J07BB02

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Pandemiska beredskapsvacciner innehåller influensaantigener som skiljer sig från dem i aktuella cirkulerande influensavirus. Dessa antigener kan betraktas som ”nya” antigener och simulerar en situation där målpopulationen för vaccinet är immunologiskt naiv. Data som erhålls med ett pandemiskt beredskapsvaccin ger stöd för en vaccinationsstrategi som sannolikt kommer att användas för det pandemiska vaccinet: data på klinisk effekt och säkerhet som erhålls med pandemiska beredskapsvacciner är relevanta för pandemiska vacciner.

Immunsvaret på H5N1-vaccin kombinerat med ett adjuvanterat MF59C.1 innehållande A/Vietnam/1194/2004 eller A/turkey/Turkey/1/2005-stam.

#### Vuxna (18–60 år)

En klinisk prövning fas II (V87P1) utfördes med ett H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 på 312 friska vuxna. Två doser vaccin innehållande 7,5 µg hemagglutinin (HA)/dos administrerades med tre veckors mellanrum till 156 försökspersoner. Immunogenitet analyserades hos 149 försökspersoner.

I en klinisk fas III-prövning (V87P13) deltog 2 693 vuxna försökspersoner och 2 566 fick två doser H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 7,5 µg HA/dos, administrerade med tre veckors mellanrum. Immunogenitet analyserades i en undergrupp (N=197) av försökspersonerna.

I en tredje klinisk prövning (V87P11) fick 194 vuxna försökspersoner två doser H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 µg HA/dos administrerat med tre veckors mellanrum. Immunogenitet uppmättes hos 182 försökspersoner.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 och mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos vuxna, mätta med enkel radiell hemolys (single radial haemolysis, SRH) var följande:

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=182
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=128	-
-------------------------	---	--	---

Serostatus vid baslinjen	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* geometrisk genomsnittskvot (GMR) för SRH

Resultat från mikroneutralisering (MN) mot A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 och V87P13) tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens från 67 % (60-74) till 85 % (78-90) respektive från 65 % (58-72) till 83 % (77-89). Immunsvar på vaccination analyserat med MN-test ligger i linje med de resultat som erhållits med SRH-test.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 85 % (79-90) respektive 93 % (89-96). Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys ligger i linje med resultat erhållna med SRH-analys.

Kvarvarande antikroppar efter primärvaccination i denna population analyserades med hemagglutinationsinhibitionstest (HI-test) och SRH- och MN-tester. Jämfört med de antikropps nivåer som erhöles dag 43 efter slutförande av primära vaccinationsprogram var antikropps nivåerna dag 202 reducerade med 1/5 till 1/2 från de tidigare nivåerna.

#### Äldre (≥ 61 år)

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin (A/Vietnam/1194/2004 och A/turkey/Turkey/1/2005) hos försökspersoner i åldern 61 år och äldre (ett begränsat antal försökspersoner var i åldern över 70 år; N=123), mätta med SRH-test i två kliniska studier, var följande:

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=84 <sup>a</sup>	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=210 <sup>b</sup>	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=132 <sup>c</sup>
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=143
Serostatus vid baslinjen	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup>: ålder 62-88 år; <sup>b</sup>: ålder 61-68 år; <sup>c</sup>: ålder 61-89 år

\* seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm<sup>2</sup>

- \*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25 \text{ mm}^2$  för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4 \text{ mm}^2$ )
- \*\*\* GMR för SRH

MN-resultat mot A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 and V87P13) tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens från 57 % (50-64) till 79 % (68-87) respektive från 55 % (48-62) till 58 % (47-69). MN-resultat, likartade med SRH-resultaten, visade ett starkt immunsvaret efter slutförande av grundvaccinationsserierna i en population av äldre försökspersoner.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 68 % (59-75) respektive 81 % (74-87). Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys liknar SRH-resultaten.

Kvarvarande antikroppar efter primärvaccination i denna population, analyserade med HI-, SRH- och MN-tester, reducerades från 1/2 till 1/5 av nivån dag 202 efter vaccination jämfört med dag 43 efter slutförande av primära scheman, analyserade med HI-, SRH- och MN-tester. Upp till 50 % (N=33) av de äldre försökspersonerna i åldern 62 till 88 år som immuniserats med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 i studie V87P1 hade seroskydd vid sex månader.

En tredje dos (booster) av H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1 administrerades 6 månader efter de primära vaccinationsserierna. Resultaten visas med SRH.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004, mätta med SRH-test, var följande:

	Studie V87P1 Vuxna A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen	Studie V87P2 Vuxna A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen	Studie V87P1 Äldre A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* seroprotektion: SRH-area  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25 \text{ mm}^2$  för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMR för SRH

- Stödande data för populationer av vuxna och äldre

I två dosutvärderingsstudier fick 80 vuxna ett adjuvanterat pandemiskt beredskapsvaccin (H5N3 eller H9N2). Två doser vaccin med stammen H5N3 (A/Duck/Singapore/97) i 3 olika doseringar (7,5, 15 och 30  $\mu\text{g}$  HA/dos) gavs med tre veckors mellanrum.

Serumprover testades mot det ursprungliga H5N3-viruset och även mot ett antal olika H5N1-isolat.

Antikroppssvar erhållna med SRH-test visade att 100 % av försökspersonerna uppnådde seroprotektion och 100 % serokonverterade efter två injektioner av 7,5  $\mu\text{g}$ . Dessutom konstaterades att det adjuvanterade vaccinet inducerade antikroppar som gav korskydd mot de H5N1-stammar som isolerades 2003 och 2004 vilka uppvisade viss antigen drift jämfört med de ursprungliga stammarna.

Två doser vaccin innehållande stammen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i 4 olika doseringar (3,75, 7,5, 15 och 30  $\mu\text{g}$  HA/dos) gavs med fyra veckors mellanrum. Serologiska svar erhållna med

HI-test visade att 92 % av försökspersonerna uppnådde seroprotektion och 75 % serokonverterade efter två injektioner med 7,5 µg.

### Korsreaktivitet

*Korsreaktivt immunsvar framkallat av H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mot A/turkey/Turkey/1/2005 och A/Indonesia/5/2005*

### Vuxna (18–60 år)

Visst heterologt immunsvar mot A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; klad 2.2.1) och A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1) kunde upptäckas både efter andra och tredje vaccinationerna, vilket tyder på korsreaktivitet mellan klad 1-vaccinet och klad 2-stammar.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den 2:a dosen hos vuxna i åldrarna 18-60 år, uppmätta med SRH- och HI-analyser, var följande:

	Anti-HA-antikropp	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dagar efter 2:a dosen N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=197
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)***	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	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* seroprotektion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR för SRH

† I V87P1: baseline inte testat

° uppmätt via HI-analys  $\geq 40$

°° GMR för HI

MN-resultat för de kliniska studierna V87P12, V87P3 och V87P13 i ovanstående tabell visade en seroprotektionsfrekvens och serokonversionsfrekvens mot A/turkey/Turkey/2005 i spannet från 10% (2–27) till 39% (32–46) respektive från 10% (2–27) till 36% (29–43). MN-resultaten visade GMR mot A/turkey/Turkey/2005 i spannet från 1,59 till 2,95.

### Äldre ( $\geq 61$ år)

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\* och serokonversionsfaktor\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/turkey/Turkey/05 efter den 2:a dosen hos äldre försökspersoner  $\geq 61$  år, mätta med SRH- och HI-tester, var följande:

	Anti-HA-antikropp	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004  21 dagar efter 2:a dosen N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004  21 dagar efter 2:a dosen N=207
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	57% (39–73)	20% (18–23)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)*	NA***	48% (41–55)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)**	NA***	1,74 (1,57–1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) <sup>o</sup>	36% (21–54)	25% (19–32)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) <sup>o</sup>	NA***	19% (14–25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) <sup>oo</sup>	NA***	1,79 (1,56–2,06)

\* mätt med SRH-test  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* geometrisk genomsnittskvot för SRH

<sup>o</sup> mätt med HI-test  $\geq 40$

<sup>oo</sup> geometrisk genomsnittskvot för HI

\*\*\* I V87P1: baslinjen ej testad

MN-resultat för de kliniska studierna i tabellen ovan visade en seroprotektionsfrekvens mot A/turkey/Turkey/05 som varierade från 11 % (3–25) (V87P1-studien) till 30 % (24–37) (V87P13-studien) och en serokonversionsfrekvens på 25 % (19–31) för V87P13-studien. MN-resultat i V87P13-studien gav ett GMR mot A/turkey/Turkey/05 på 2,01 (1,78–2,26).

*Korsreaktivt immunsvar framkallat av A/turkey/Turkey/1/2005 mot A/Indonesia/5/2005 och A/Vietnam/1194/2004*

Heterologt immunsvar mot A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1) kunde upptäckas i studie V87P11 efter den andra vaccinationen, vilket tyder på korsreaktivitet för klad 2.2.1-vaccin mot klad 2.1-stammar.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/Indonesia/5/2005 och A/Vietnam/1194/2004 efter den 2:a dosen hos vuxna (18–60 år) och äldre ( $\geq 61$  år), uppmätta med SRH- och HI-analys, var följande:

Anti-HA-antikropp		V87P11 Vuxna (18–60 år) N=186		V87P11 Äldre ( $\geq 61$ -89 år) <sup>a</sup> N=142	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektions- frekvens (95% KI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversions- frekvens (95% KI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversions- faktor (95% KI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotektions- frekvens (95% KI) <sup>o</sup>	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversions- frekvens (95% KI) <sup>o</sup>	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversions- faktor (95% KI) <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> faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

\* seroprotektion: SRH-area  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25 \text{ mm}^2$  för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4 \text{ mm}^2$ ) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4 \text{ mm}^2$ )

\*\*\* GMR för SRH

<sup>o</sup> uppmätt via HI-analys  $\geq 40$

<sup>oo</sup> GMR för HI



MN-resultat för A/Indonesia/5/2005 visade en seroprotektionsfrekvens på 38% (31–45) hos vuxna (18–60 år) och 14% (8–20) hos äldre ( $\geq 61$  år), en serokonversionsfrekvens på 58% (50–65) hos vuxna och 30% (23–38) hos äldre och slutligen GMR 4,67 (3,95–5,56) hos vuxna och 2,19 (1,86–2,58) hos äldre.

MN-resultat för A/Vietnam/1194/2004 visade en seroprotektionsfrekvens på 10% (6–16) hos vuxna (18–60 år) och 6% (3–11) hos äldre ( $\geq 61$  år), en serokonversionsfrekvens på 19% (13–25) hos vuxna och 7% (4–13) hos äldre och slutligen GMR 1,86 (1,63–2,12) hos vuxna och 1,33 (1,17–1,51) hos äldre.

#### Immunologiskt långtidsminne vid booster:

En enkel vaccination med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin inducerade ett högt och snabbt serologiskt svar hos försökspersoner som primärvaccinerats 6–8 år tidigare med två doser av ett annat vaccin med samma formulering men med användning av stammen H5N3.

I en klinisk fas I-prövning (V87P3) fick försökspersoner i åldern 18–65 år som primats 6–8 år tidigare med 2 doser av MF59-adjuvanterat H5N3-vaccin/A/Duck/Singapore/97 2 boosterdosor av H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin. SRH-resultat efter den första dosen, som efterliknar prepandemisk priming plus en enkel heterolog boosterdosor, visade seroprotektions- och serokonversionsfrekvenser på 100% (74–100) och en 18-faldig ökning av SRH-area (GMR).

#### Alternativa vaccinationsscheman:

I en klinisk prövning som utvärderade 4 olika vaccinationsscheman på 240 försökspersoner i åldrarna 18 till 60 år uppkom efter antingen 1, 2, 3 eller 6 veckor efter den första dosen av H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin, alla vaccinationsschemagrupperna efter 3 veckor från den 2:a vaccinationen uppnådde höga nivåer av antikroppar som utvärderats med SRH. SRH-seroprotektionsfrekvenser var mellan 86% och 98%, serokonversion var mellan 64% och 90% och GMR mellan 2,92 och 4,57. Immunswarets magnitud var lägre i den grupp som fick den 2:a dosen en vecka senare och högre i grupperna med längre intervall.

#### Försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd:

Immunogenitet för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos vuxna (18 till 60 år) och äldre ( $\geq 61$  år) försökspersoner med underliggande medicinska tillstånd (studie V87\_25) eller immunsuppressiva tillstånd (i huvudsak HIV-infekterade försökspersoner) (studie V87\_26) jämfört med friska vuxna (18–60 år) och äldre ( $\geq 61$  år), utvärderades i två randomiserade, kontrollerade kliniska fas III-prövningar (med en säsongsbunden trivalent inaktiverad MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning hos äldre försökspersoner 65 år och äldre som en komparator). I prövning V87-25 och V87\_25, var 96 respektive 67 försökspersoner över 70 år. I båda prövningarna påvisades immunogenitet för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 med HI-, SRH- och MN-analys) efter både den första och andra dosen.

Geometrisk medelarea\*, seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\* och serokonversionsfaktorn\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mätt med SRH-analys 21 dagar efter den 2:a dosen var följande:

Studie V87_25				
	Vuxna (20-60 år) <sup>a</sup>	Vuxna (19-60 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-84 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-79 år) <sup>a</sup>
Anti-HA-antikropp (SRH)	Medicinska tillstånd N=140	Friska N=57	Medicinska tillstånd N=143	Friska N=57
Geometrisk medelarea (95% KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektions- frekvens (95% KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversions- frekvens (95% KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversions- faktor (95% KI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Vuxna (20-60 år) <sup>a</sup>	Vuxna (18-59 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-84 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-91 år) <sup>a</sup>
Anti-HA-antikropp (SRH)	Immun- supprimerade N=143	Friska N=57	Immun- supprimerade N=139	Friska N=62
Geometrisk medelarea (95% KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektions- frekvens (95% KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversions- frekvens (95% KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversions- faktor (95% KI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

\* mätt med SRH-analys seroprotektion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>; serokonversion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> för försökspersoner med SRH-area  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> vid baseline eller minst 50% ökning av SRH-area för försökspersoner med  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* geometrisk genomsnittskvot för SRH

HI-resultat för två kliniska studier visade lägre värden än de som rapporterats i tidigare studier. Serokonversionsfrekvenser mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 var mellan 37,50% och 43,10% hos friska vuxna och mellan 19,18% och 26,47% hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 21,43% och 30,65% hos äldre friska försökspersoner och mellan 24,49% och 27,86% hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

MN-resultat mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 indikerar en serokonversionsfrekvens på 66,67% hos friska vuxna och mellan 33,57% och 54,14% hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 24,39% och 29,03% hos friska äldre försökspersoner och mellan 31,65% och 39,42% hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

I de båda studierna V87\_25 och V87\_26 tyder de lägre nivåerna av antikroppar (mätt med HI-, SRH- och MN-analys) och nedsatta seroprotektionsfrekvenser hos vuxna och äldre ( $\geq 61$  års ålder) försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd på att H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 kanske inte ger samma nivå av skydd mot A/H5N1-stammen jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.4). Dessa studier gav begränsade immunogenitetsdata hos försökspersoner med vissa underliggande medicinska (framför allt nedsatt njurfunktion och perifer kardiovaskulär sjukdom) och immunsuppressiva tillstånd (framför allt transplantatmottagare och patienter som genomgår cancerbehandling). I dessa prövningar uppmättes också lägre nivåer av

antikroppar och nedsatta seroprotektionsfrekvenser mot homologt H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friska äldre försökspersoner, jämfört med friska vuxna, även om tidigare studier visade induktion av tillräckliga immunogenetiska svar mot H5N1-stammar (se ovan för information om äldre).

#### Tillgängliga data för pediatrika populationer

En klinisk prövning (V87P6) utfördes med ett H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin kombinerat med adjuvanset MF59C.1 på 471 barn i åldern 6 månader till 17 år. Två doser om 7,5 µg administrerades med tre veckors mellanrum och en tredje dos 12 månader efter den första dosen. Efter 3 veckor från den 2:a vaccinationen (dag 43) uppnådde alla åldersgrupper (dvs. 6–35 månader, 3–8 år och 9–17 år) höga nivåer antikroppar mot A/Vietnam/1194/2004, utvärderade med SRH- och HI-tester som presenteras i nedanstående tabell. I denna prövning observerades inga vaccinerade allvarliga biverkningar.

		<b>Småbarn (6 till 35 månader)</b>	<b>Barn (3 till 8 år)</b>	<b>Ungdomar (9 till 17 år)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
HI	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) Dag 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) Dag 43 till dag 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) Dag 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
SRH		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) Dag 43	100% (97–100)	100% (96–100)	100% (96–100)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) Dag 43 till dag 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) Dag 43	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)

MN-resultat mot A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektionsfrekvens på 99 % (95% KI: 94–100), en serokonversionsfrekvens som varierar från 97 % (95% KI: 91–99) till 99 % (95% KI: 96–100) och ett GMR som varierar från 29 (95% KI: 25–35) till 50 (95% KI: 44–58).

#### Immunogenitetsresultat med Focetria H1N1v (Studie V111\_03):

Seroprotektionsfrekvensen och serokonversionsfrekvensen mätt med HI-test och serokonversionsfaktorn uttryckt som geometriska genomsnittskvoter erhållna med HI-test för anti-HA-antikroppar mot H1N1 efter administrering av en och två 7,5 µg-doser av Focetria utvärderades i 70 barn och ungdomar (9-17 år), 60 barn (3-8 år), 58 barn (12-35 månader) och 49 spädbarn (6-11 månader). CHMP-kriterierna för immunogenicitet hos vuxna (18–60 år) uppfylldes både efter den första och den andra dosen i alla ovannämnda åldersgrupper (både i den totala populationen och i undergruppen som var seronegativ vid baslinjen).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Foclivia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för aktiv immunisering mot H5N1-subtypen av influensa A-virus. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Foclivia har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ej relevant.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska uppgifter som samlats in med Foclivia och vaccin mot den årliga influensan som innehåller adjuvanset MF59C.1 visar inga särskilda risker för människor baserat på konventionella studier av upprepad dostoxicitet, lokal tolerans, kvinnlig fertilitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet (vid slutet av amningsperioden).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid,  
Kaliumklorid,  
Kaliumdivätefosfat,  
Dinatriumfosfatdihydrat,  
Magnesiumkloridhexahydrat,  
Kalciumkloriddihydrat,  
Vatten för injektionsvätskor.

För adjuvanset, se avsnitt 2.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

1 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Kassera om vaccinet har varit fruset. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

0,5 ml i enkeldos injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (halobutylgummi). Förpackningar med 10 styck. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Skakas varsamt före användning.

Efter skakning är det normala utseendet på Foclivia en mjölkvit suspension.

Inspektera suspensionen visuellt före administrering. Om partiklar syns och/eller suspensionen ser onormal ut ska vaccinet kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/577/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19 oktober 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 19 oktober 2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel är tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Foclivia injektionsvätska, suspension, i flerdosbehållare  
Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas)\* från stammen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogram\*\* per 0,5 ml dos

\* förökat i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar

\*\* uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvanset MF59C.1 innehåller:

Skvalen	9,75 milligram
Polysorbat 80	1,175 milligram
Sorbitantriöleat	1,175 milligram
Natriumcitrat	0,66 milligram
Citronsyra	0,04 milligram

Hjälpämnen:

Tiomersal 0,05 milligram

Detta är en flerdosbehållare. Se avsnitt 6.5 för antalet doser per injektionsflaska.

Detta vaccin uppfyller WHO:s rekommendationer och EU:s beslut för pandemin.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Vaccinet innehåller 1,899 milligram natrium och 0,081 milligram kalium per 0,5 ml dos.

Foclivia kan innehålla spårrester av ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.

Mjölkvit vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaproylax vid en officiellt deklarerad pandemi.

Foclivia skall användas i enlighet med officiella riktlinjer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Vuxna och äldre (18 år och äldre): 0,5 ml vid valt datum.

En andra dos av vaccinet ska ges efter ett intervall om minst 3 veckor.

Foclivia utvärderades hos vuxna (i åldern 18 till 60 år) och äldre (över 60 år gamla) efter ett primärvaccinationsschema dag 1 och dag 22.

Data beträffande en tredje dos (booster) som administreras 6 månader efter den första dosen är begränsade (se avsnitt 4.8 och 5.1).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Foclivia hos försökspersoner i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information för försökspersoner i åldern 6 månader till 18 år finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Inga data för barn i åldern under 6 månader finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Vaccinet ges som intramuskulär injektion i deltoideusmuskeln eller den anterolaterala delen av låret (beroende på muskelmassan).

### **4.3 Kontraindikationer**

Tidigare händelse av en anafylaktisk (dvs. livshotande) reaktion mot någon av de ingående komponenterna i vaccinet eller spårrester (ägg, kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetylmetylammoniumbromid).

I en pandemisk situation kan det emellertid vara lämpligt att ändå ge vaccinet till individer med tidigare anafylaktisk reaktion enligt vad som definieras ovan, förutsatt att utrustning för återupplivning finns omedelbart tillgänglig om behov uppstår. Se avsnitt 4.4.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Försiktighet krävs vid administrering av detta vaccin till personer med känd överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, mot tiomersal och rester (ägg, kycklingprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison och cetyltrimetylammoniumbromid).

Liksom för alla injicerbara vacciner skall lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas omedelbart tillgängliga i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Om den pandemiska situationen tillåter, bör immunisering skjutas upp hos patienter med febersjukdom tills febern har försvunnit.

Vaccinet skall under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data för subkutan administrering av Foclivia. Sjukvårdspersonal måste väga nyttan mot de potentiella riskerna vid administrering av vaccinet till individer med trombocytopeni eller andra blödningsrubbningsområden som skulle kontraindicera intramuskulär injektion såvida inte den potentiella nyttan överväger risken för blödningar.

#### Skydd mot influensa

Det finns inget immunkorrelat för skydd fastställt mot influensa A (H5N1).

Ett skyddande immunsvaret framkallas eventuellt inte hos alla vaccinnottagare. Dessutom kan antikroppssvaret vara otillräckligt för att ge skydd hos patienter med endogen eller iatrogen immunsuppression.

Viss grad av korsreaktiv immunitet har observerats mot H5N1-virus av klad som avviker från den hos vaccinstammen. Graden av skydd som kan framkallas mot H5N1-stammar av annan klad är dock okänd (se avsnitt 5.1).

Då en andra dos rekommenderas bör det observeras att det inte finns några säkerhets-, immunogenitets- eller effektivitetsdata som stöder utbyttbarhet av Foclivia mot andra monovalenta H5N1-vacciner.

Även om inga uppgifter finns tillgängliga från användning av Foclivia har fall av konvulsioner med och utan feber rapporterats hos patienter som vaccinerats med Focetria, ett pandemiskt H1N1-vaccin adjuvanterat med MF59.1, som liknar Foclivia.

Majoriteten av konvulsioner med feber förekom hos pediatrika patienter. Några fall observerades hos patienter med känd epilepsi. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt patienter som lider av epilepsi och läkaren bör informera patienterna (eller föräldrarna) om risken att drabbas av konvulsion. (se avsnitt 4.8).

Synkope (svimning) kan förekomma efter, eller till och med före, en vaccination som en psykologisk reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Foclivia kan administreras samtidigt med icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa och immunisering ska utföras på separata extremiteter.

Det finns inga data om samtidig administrering av Foclivia med andra vacciner än icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa. Om samtidig administrering med annat vaccin övervägs, skall vaccinet ges i olika extremiteter. Observera att biverkningarna då kan intensifieras.

Det immunologiska svaret kan reduceras om patienten genomgår immunsupprimerande behandling.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Begränsade data från kvinnor som blev gravida under loppet av kliniska prövningar med Foclivia eller andra pandemiska vacciner adjuvanterade med MF59C.1 var otillräckliga för att ge information om vaccinassocierade risker vid graviditet.

Under H1N1-pandemin 2009 uppskattas dock att mer än 90 000 kvinnor vaccinerades under graviditeten med Focetria (ett pandemiskt H1N1-vaccin som liknar Foclivia) som innehåller samma mängd MF59C.1 som Foclivia. Spontanrapportering av biverkningar efter marknadsföring och en interventionsstudie visar inga tecken på direkta eller indirekta skadliga effekter av Focetriaexponering på graviditet. Dessutom visade två stora observationsstudier som syftade till att bedöma säkerheten vid Focetriaexponering under graviditet ingen ökning av frekvens av graviditetsdiabetes, preeklampsi, aborter, dödfödslar, låg födelsevikt, prematuritet, neonatala dödsfall och medfödda missbildningar hos nästan 10 000 vaccinerade gravida kvinnor och deras barn jämfört med ovaccinerade kontroller.

Vårdgivare måste, med hänsyn till de officiella rekommendationerna, väga fördelarna mot de potentiella riskerna med att ge Focliviavaccinet till gravida kvinnor.

##### Amning

Det finns inga data från användning av Foclivia under amning. Den eventuella nyttan och riskerna för modern och barnet bör beaktas före administrering av Foclivia under amning.



## Fertilitet

Det saknas data avseende fertilitet hos människa. En studie på honkaniner tydde inte på några reproduktions- eller utvecklingstoxiska effekter av Foclivia. Fertilitet hos män har inte bedömts på djur (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vissa biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofil

- Kliniska prövningar

### Biverkningar från kliniska prövningar på vuxna och äldre (i åldern över 18 år)

Förekomsten av biverkningar har utvärderats i sju kliniska prövningar på friska försökspersoner omfattande över 4 300 vuxna och äldre som gavs H5N1-vaccin kombinerat med adjuvanset MF59C.1 (minst 7,5 µg hemagglutinin HA) innehållande antingen A/turkey/Turkey/1/2005- eller A/Vietnam/1194/2004-stammen. Det var 3 872 försökspersoner i åldern 18-60 år, 365 försökspersoner i åldern 61-70 år och 89 försökspersoner äldre än 70 år. Säkerhetsprofilen i kliniska studier med H5N1-vaccin som innehöll antingen stammar från A/turkey/Turkey/1/2005 eller A/Vietnam/1194/2004 är jämförbar (se avsnitt 5.1). Kliniska studier med 80 försökspersoner som fick adjuvanterat vaccin med en H5N3- eller en H9N2-stam visade en liknande säkerhetsprofil.

Alla studier visade en generell trend mot minskade rapporter om förväntade lokala biverkningar efter den andra vaccinationen jämfört med den första.

Oavsett antigendos, rapporterades nästan alla förväntade systemiska biverkningar på vaccinationsdagen (dag 1) eller under de 3 dagarna omedelbart därefter.

Säkerhetsdata beträffande en boosterdos är begränsade till tre prövningar utförda med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 (V87P1, V87P2) eller A/turkey/Turkey/1/2005 (V87P1E1) som omfattade 116 vuxna (18-60 år) och 56 äldre försökspersoner (≥ 61 år). Ingen ökning av förväntade biverkningar rapporterades när en boosterdos administrerades 6 eller 18 månader senare, efter den initiala dosserien. En liten ökning av förväntade biverkningar hos vuxna rapporterades när en boosterdos administrerades 18 månader efter den initiala dosserien. Hos äldre ökade de rapporterade förväntade biverkningarna endast med den tredje booster dosen jämfört med den andra dosen.

Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningsfrekvenserna efter någon av vaccinationsdoserna (dvs. 1:a, 2:a eller booster) var liknande och listas enligt MedDRA:s frekvenskonvention och klassificering av organsystem:

Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Magtarmkanalen		Illamående	
Hud och subkutan vävnad		Svettning	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, trötthet, frossa, allmän sjukdomskänsla	Ekkymos vid injektionsstället, feber	Anafylaxi

Majoriteten av dessa reaktioner försvinner vanligen inom 1–2 dagar utan behandling.

Kliniska prövningar på särskilda populationer

Biverkningar hos särskilda populationer har utvärderats i två kliniska prövningar, V87\_25 och V87\_26, och omfattar vuxna (18-60 år) och äldre (≥ 61 år) försökspersoner som antingen var friska eller hade underliggande medicinska tillstånd eller immunsuppressiva tillstånd.

	H5N1 MF59C.1-adjuvanerat A/turkey/Turkey/1/2005-vaccin							
	Studie V87_25				Studie V87_26			
	Medicinska tillstånd		Friska		Immunkomprimerade		Friska	
	Vuxna (20-60 år)*	Äldre (61-84 år)*	Vuxna (19-60 år)*	Äldre (61-79 år)*	Vuxna (20-60 år)*	Äldre (61-84 år)*	Vuxna (18-59 år)*	Äldre (61-91 år)*
Antal försökspersoner	N=145	N=149	N=59	N=58	N=147	N=148	N=58	N=62

\*faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

I studierna V87\_25 and V87\_26 överensstämde säkerheten för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friska vuxna och äldre försökspersoner med befintliga säkerhetsdata från tidigare kliniska prövningar. Hos immunsupprimerade försökspersoner mellan 18 och 60 års ålder rapporterades dock något högre frekvenser av illamående (13,0 %). Dessutom rapporterades högre frekvenser av artralgi (upp till 23,3 %) hos både vuxna och äldre försökspersoner som var immunsupprimerade eller hade underliggande medicinska tillstånd.

Följande förväntade biverkningar samlades också in i dessa två studier och rapporterades med följande frekvenser för försökspersoner som fick H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 oavsett ålder eller hälsostatus:

diarré (upp till 11,9 %), nedsatt aptit (upp till 10,9 %) och kräkningar (upp till 1,7 %). I båda studierna rapporterade försökspersoner med underliggande medicinska och immunsuppressiva tillstånd högre frekvenser av diarré, nedsatt aptit och kräkningar jämfört med friska försökspersoner (oavsett ålder).

*Biverkningar från klinisk prövning på barn i åldern 6 månader till 17 år*

En klinisk prövning (Studie V87P6) utfördes med ett H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin kombinerat med adjuvantet MF59C.1 (N=334) jämfört med säsongsinfluensavaccin (N=137).

Oavsett ålder var reaktogeniciteten högre efter den första dosen än efter den andra vaccinationen. Reaktogeniciteten efter den tredje dosen som administrerades 12 månader efter den andra dosen var högre än efter både första och andra dosen. Procentandelen försökspersoner som rapporterade lokala biverkningar var högre i de äldre åldersgrupperna, huvudsakligen på grund av fler rapporter om smärta. Hos småbarn var hudrodnad och ömhet de oftast rapporterade förväntade lokala biverkningarna, och irritabilitet och onormalt gråtande var de oftast rapporterade förväntade systemiska biverkningar. Hos barn och ungdomar var smärta den oftast rapporterade förväntade lokala biverkningen, och trötthet och huvudvärk var de oftast rapporterade förväntade systemiska biverkningarna. I alla åldersgrupper var frekvensen av feber efter en dos inte mer än 6 %.

	<b>Studie V87P6</b>		
	<b>H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin</b>		
	<b>Första dosen</b>	<b>Andra dosen (21 dagar efter första dosen)</b>	<b>Tredje dosen (12 månader efter andra dosen)</b>
<b>Småbarn (6 till 35 mån.)</b>	<b>N=145</b>	<b>N=138</b>	<b>N=124</b>
Alla	76%	68%	80%
Lokala	47%	46%	60%
Systemiska	59%	51%	54%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	0%	0%
Övriga biverkningar	54%	49%	35%
<b>Barn (3 till 8 år)</b>	<b>N=96</b>	<b>N=93</b>	<b>N=85</b>
Alla	72%	68%	79%
Lokala	66%	58%	74%
Systemiska	32%	33%	45%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	4%	2%	6%
Övriga biverkningar	36%	31%	19%
<b>Ungdomar (9 till 17 år)</b>	<b>N=93</b>	<b>N=91</b>	<b>N=83</b>
Alla	91%	82%	89%
Lokala	81%	70%	81%
Systemiska	69%	52%	69%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	0%	1%	2%
Övriga biverkningar	30%	27%	22%

Focetria (ett pandemiskt H1N1-vaccin adjuvanterat med MF59.1 som liknar Foclivia).

Biverkningar i veckan efter vaccination med Focetria H1N1v från 77 barn i åldern 3-8 år och 80 barn och ungdomar i åldern 9-17 år som fick 7,5 µg-formuleringen rapporterades enligt följande:

	<b>Injektion 1</b>	<b>Injektion 2</b>
<b>Barn (i åldern 3 till 8 år)</b>	<b>N=77</b>	<b>N=75</b>
Alla biverkningar	74%	69%
Lokala	62%	56%
Systemiska	39%	35%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	4%	1%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	1%
Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Övriga biverkningar	14%	17%

	<i>Injektion 1</i>	<i>Injektion 2</i>
<b>Ungdomar (i åldern 9 till 17 år)</b>	<b>N=80</b>	<b>N=79</b>
Alla biverkningar	79%	66%
Lokala	70%	58%
Systemiska	45%	30%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	3%	1%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Övriga biverkningar	13%	10%

Data för barn och ungdomar i åldern 3-17 år tyder på en liten minskning av reaktogenicitet efter andra dosen, utan någon ökning av feberfrekvens.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterats för barn och ungdomar i åldern 3 till 17 år:  
Smärta, induration och erytem, sjukdomskänsla, myalgi, huvudvärk och trötthet.

Biverkningar i veckan efter vaccination med Focetria H1N1v från 73 spädbarn i åldern 6-11 månader och 73 småbarn i åldern 12-35 månader som fick 7,5 µg-formuleringen rapporterades enligt följande:

	<i>Injektion 1</i>	<i>Injektion 2</i>
<b>Spädbarn (i åldern 6 till 11 månader)</b>	<b>N=73</b>	<b>N=68</b>
Alla biverkningar	79%	65%
Lokala	44%	26%
Systemiska	70%	56%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	11%	9%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	3%	4%
Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%	0%
Övriga biverkningar	32%	31%
<b>Småbarn (i åldern 12 till 35 månader)</b>	<b>N=73</b>	<b>N=71</b>
Alla biverkningar	70%	71%
Lokala	51%	49%
Systemiska	60%	49%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ till $38,9^{\circ}\text{C}$	10%	11%
Feber $39^{\circ}\text{C}$ till $39,9^{\circ}\text{C}$	4%	1%
Feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$	1%	0%
Övriga biverkningar	21%	24%

Data för spädbarn och småbarn i åldern 6-35 månader tyder på en liten minskning av reaktogenicitet efter andra dosen, utan någon ökning av feberfrekvens.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterats för 146 spädbarn och småbarn i åldern 6 till 35 månader:  
Ömhet, erytem, irritabilitet, ovanligt gråtande, sömnighet, diarré, kräkningar och förändrade matvanor.  
Induration och ekkymos var mycket vanliga reaktioner hos småbarn men mindre vanliga hos spädbarn.

- Uppföljning efter marknadsföring

Inga uppföljningsdata av administrering av Foclivia efter marknadsintroduktion finns tillgängliga.

Följande biverkningar rapporterades från uppföljning efter marknadsintroduktion för Focetria (ett H1N1-pandemiskt vaccin som liknar Foclivia) som innehåller samma mängd av adjuvant MF59C.1 som Foclivia, godkänt för användning på barn 6 månader och äldre, vuxna och äldre:

Blodet och lymfsystemet  
Lymfadenopati.

### Immunsystemet

Allergiska reaktioner, anafylaxi inklusive dyspné, bronkospasm, laryngalt ödem, som i sällsynta fall ledde till chock, angioödem.

### Centrala och perifera nervsystemet

Huvudvärk, yrsel, sömnighet, synkope. Neurologiska sjukdomar som neuralgi, parestesi, konvulsioner och neurit.

### Hjärtat

Palpitation, takykardi.

### Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Hosta.

### Magtarmkanalen

Rubbningar i magtarmkanalen som illamående, kräkningar, buksmärter och diarré.

### Hud och subkutan vävnad

Generaliserade hudreaktioner i form av pruritus, urtikaria eller icke-specifika utslag.

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvaghet, smärter i extremiteter.

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni.

Därutöver rapporterades följande biverkningar från uppföljning efter marknadsintroduktion av säsongsbundna icke-adjuvanterade trivalenta vacciner i alla åldersgrupper och en säsongsbunden trivalent MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning till äldre patienter 65 år och äldre:

### Blodet och lymfsystemet

Trombocytopeni (vissa fall övergående blodplättsantal understigande 5 000/mm<sup>3</sup>).

### Centrala och perifera nervsystemet

Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit och Guillain-Barrés syndrom.

### Blodkärl

Vaskulit som kan vara associerad med övergående njurpåverkan.

### Hud och subkutan vävnad

Erythema multiforme.

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Omfattande svullnad i den injicerade extremiteten som varar mer än en vecka, cellulitliknande reaktioner vid injektionsstället (vissa fall av svullnad, smärta och rodnad som är större än 10 cm och varar i mer än 1 vecka).

Detta läkemedel innehåller tiomersal (en kvicksilverförening) som konserveringsmedel och det är därför möjligt att sensibiliseringsreaktioner uppträder (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

## 4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influensavaccin, ATC-kod J07BB02

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Pandemiska beredskapsvacciner innehåller influensaantigener som skiljer sig från dem i aktuella cirkulerande influensavirus. Dessa antigener kan betraktas som "nya" antigener och simulerar en situation där målpopulationen för vaccinet är immunologiskt naiv. Data som erhålls med ett pandemiskt beredskapsvaccin ger stöd för en vaccinationsstrategi som sannolikt kommer att användas för det pandemiska vaccinet: data på klinisk effekt och säkerhet som erhålls med pandemiska beredskapsvacciner är relevanta för pandemiska vacciner.

Immunsvaret på H5N1-vaccin kombinerat med ett adjuvanterat MF59C.1 innehållande A/Vietnam/1194/2004 eller A/turkey/Turkey/1/2005-stam.

#### Vuxna (18–60 år)

En klinisk prövning fas II (V87P1) utfördes med ett H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 på 312 friska vuxna. Två doser vaccin innehållande 7,5 µg hemagglutinin (HA)/dos administrerades med tre veckors mellanrum till 156 försökspersoner. Immunogenitet analyserades hos 149 försökspersoner.

I en klinisk fas III-prövning (V87P13) deltog 2 693 vuxna försökspersoner och 2 566 fick två doser H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 7,5 µg HA/dos, administrerade med tre veckors mellanrum. Immunogenitet analyserades i en undergrupp (N=197) av försökspersonerna.

I en tredje klinisk prövning (V87P11) fick 194 vuxna försökspersoner två doser H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 µg HA/dos administrerat med tre veckors mellanrum. Immunogenitet uppmättes hos 182 försökspersoner.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 och mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos vuxna, mätta med enkel radiell hemolys (single radial haemolysis, SRH) var följande:

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dagar efter 2:a dosen N=182
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=128	-
Serostatus vid baslinjen	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* geometrisk genomsnittskvot (GMR) för SRH

Resultat från mikroneutralisering (MN) mot A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 och V87P13) tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens från 67 % (60-74) till 85 % (78-90) respektive från 65 % (58-72) till 83 % (77-89). Immunsvar på vaccination analyserat med MN-test ligger i linje med de resultat som erhöles med SRH-test.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 85 % (79-90) respektive 93 % (89-96). Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys ligger i linje med resultat erhållna med SRH-analys.

Kvarvarande antikroppar efter primärvaccination i denna population analyserades med hemagglutinationsinhibitionstest (HI-test) och SRH- och MN-tester. Jämfört med de antikropps nivåer som erhöles dag 43 efter slutförande av primära vaccinationscheman var antikropps nivåerna dag 202 reducerade med 1/5 till 1/2 från de tidigare nivåerna.

#### Äldre (≥ 61 år)

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 MF59C.1-adjuvanerat vaccin (A/Vietnam/1194/2004 och A/turkey/Turkey/1/2005) hos försökspersoner i åldern 61 år och äldre (ett begränsat antal försökspersoner var i åldern över 70 år; N=123), mätta med SRH-test i två kliniska studier, var följande:

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=84 <sup>a</sup>	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=210 <sup>b</sup>	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/200 5 21 dagar efter 2:a dosen N=132 <sup>c</sup>
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-antikropp (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=143
Serostatus vid baslinjen	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup>. ålder 62-88 år; <sup>b</sup>. ålder 61-68 år; <sup>c</sup>. ålder 61-89 år

\* seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR för SRH

MN-resultat mot A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 and V87P13) tyder på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens från 57 % (50-64) till 79 % (68-87) respektive från 55 % (48-62) till 58 % (47-69). MN-resultat, likartade med SRH-resultaten, visade ett starkt immunsvaret efter slutförande av grundvaccinationsserierna i en population av äldre försökspersoner.

I studie V87P11 tyder MN-resultaten mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- och serokonversionsfrekvens på 68 % (59-75) respektive 81 % (74-87). Immunsvaret på vaccination uppmätt med MN-analys liknar SRH-resultaten.

Kvarvarande antikroppar efter primärvaccination i denna population, analyserade med HI-, SRH- och MN-tester, reducerades från ½ till 1/5 av nivån dag 202 efter vaccination jämfört med dag 43 efter slutförande av primära scheman, analyserade med HI-, SRH- och MN-tester. Upp till 50 % (N=33) av de äldre försökspersonerna i åldern 62 till 88 år som immuniserats med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat vaccin innehållande A/Vietnam/1194/2004 i studie V87P1 hade seroskydd vid sex månader.

En tredje dos (booster) av H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1 administrerades 6 månader efter de primära vaccinationsserierna. Resultaten visas med SRH.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004, mätta med SRH-test, var följande:



	Studie V87P1 Vuxna A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen	Studie V87P2 Vuxna A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen	Studie V87P1 Äldre A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2:a dosen
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serokonversionsfaktor (95% KI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* seroprotektion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR för SRH

- Stödande data för populationer av vuxna och äldre

I två dosutvärderingsstudier fick 80 vuxna ett adjuvanterat pandemiskt beredskapsvaccin (H5N3 eller H9N2). Två doser vaccin med stammen H5N3 (A/Duck/Singapore/97) i 3 olika doseringar (7,5, 15 och 30 µg HA/dos) gavs med tre veckors mellanrum.

Serumprover testades mot det ursprungliga H5N3-viruset och även mot ett antal olika H5N1-isolat.

Antikroppssvar erhållna med SRH-test visade att 100 % av försökspersonerna uppnådde seroprotektion och 100 % serokonverterade efter två injektioner av 7,5 µg. Dessutom konstaterades att det adjuvanterade vaccinet inducerade antikroppar som gav korskydd mot de H5N1-stammar som isolerades 2003 och 2004 vilka uppvisade viss antigen drift jämfört med de ursprungliga stammarna.

Två doser vaccin innehållande stammen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i 4 olika doseringar (3,75, 7,5, 15 och 30 µg HA/dos) gavs med fyra veckors mellanrum. Serologiska svar erhållna med HI-test visade att 92 % av försökspersonerna uppnådde seroprotektion och 75 % serokonverterade efter två injektioner med 7,5 µg.

### Korsreaktivitet

*Korsreaktivt immunsvaret framkallat av H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mot A/turkey/Turkey/1/2005 och A/Indonesia/5/2005*

### Vuxna (18–60 år)

Visst heterologt immunsvaret mot A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; klad 2.2.1) och A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1) kunde upptäckas både efter andra och tredje vaccinationerna, vilket tyder på korsreaktivitet mellan klad 1-vaccinet och klad 2-stammar.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den 2:a dosen hos vuxna i åldrarna 18-60 år, uppmätta med SRH- och HI-analyser, var följande:

	Anti-HA-antikropp p	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 dagar efter 2:a dosen N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194 /2004 21 dagar efter 2:a dosen N=197
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)***	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	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* seroprotektion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR för SRH

† I V87P1: baseline inte testad

° uppmätt via HI-analys  $\geq 40$

°° GMR för HI

MN-resultat för de kliniska studierna V87P12, V87P3 och V87P13 i ovanstående tabell visade en seroprotektionsfrekvens och serokonversionsfrekvens mot A/turkey/Turkey/2005 i spannet från 10% (2–27) till 39% (32–46) respektive från 10% (2–27) till 36% (29–43). MN-resultaten visade GMR mot A/turkey/Turkey/2005 i spannet från 1,59 till 2,95.

### Äldre ( $\geq 61$ år)

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\* och serokonversionsfaktor\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/turkey/Turkey/05 efter den 2:a dosen hos äldre försökspersoner  $\geq 61$  år, mätta med SRH- och HI-tester, var följande:

	Anti-HA-antikropp	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dagar efter 2:a dosen N=207
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	57% (39–73)	20% (18–23)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)*	NA***	48% (41–55)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)**	NA***	1,74 (1,57–1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)°	36% (21–54)	25% (19–32)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)°	NA***	19% (14–25)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)°°	NA***	1,79 (1,56–2,06)

\* mätt med SRH-test  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* geometrisk genomsnittskvot för SRH

° mätt med HI-test  $\geq 40$

°° geometrisk genomsnittskvot för HI

\*\*\* I V87P1: baslinjen ej testad

MN-resultat för de kliniska studierna i tabellen ovan visade en seroprotektionsfrekvens mot A/turkey/Turkey/05 som varierade från 11 % (3–25) (V87P1-studien) till 30 % (24–37) (V87P13-studien) och en serokonversionsfrekvens på 25 % (19–31) för V87P13-studien. MN-resultat i V87P13-studien gav ett GMR mot A/turkey/Turkey/05 på 2,01 (1,78–2,26).

*Korsreaktivt immunsvar framkallat av A/turkey/Turkey/1/2005 mot A/Indonesia/5/2005 och A/Vietnam/1194/2004*

Heterologt immunsvar mot A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1) kunde upptäckas i studie V87P11 efter den andra vaccinationen, vilket tyder på korsreaktivitet för klad 2.2.1-vaccin mot klad 2.1-stammar.

Seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\*\* och serokonversionsfaktor\*\*\* för anti-HA-antikroppar mot H5N1 A/Indonesia/5/2005 och A/Vietnam/1194/2004 efter den 2:a dosen hos vuxna (18–60 år) och äldre (≥ 61 år), uppmätta med SRH- och HI-analys, var följande:

Anti-HA-antikropp		V87P11 Vuxna (18–60 år) N=186		V87P11 Äldre (≥61-89 år) <sup>a</sup> N=142	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Seroprotektionsfrekvens (95% KI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversionsfaktor (95% KI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) <sup>o</sup>	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) <sup>o</sup>	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) <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> faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

\* seroprotektion: SRH-area ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* serokonversion definierades som en SRH-area på ≥ 25 mm<sup>2</sup> för försökspersoner som var seronegativa vid baseline (dag 1 SRH-area ≤ 4 mm<sup>2</sup>) eller en signifikant (minst 50 %) ökning av SRH-area för försökspersoner som var seropositiva vid baseline (dag 1 SRH-area > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* GMR för SRH

<sup>o</sup> uppmätt via HI-analys ≥ 40

<sup>oo</sup> GMR för HI

MN-resultat för A/Indonesia/5/2005 visade en seroprotektionsfrekvens på 38% (31–45) hos vuxna (18–60 år) och 14% (8–20) hos äldre (≥ 61 år), en serokonversionsfrekvens på 58% (50–65) hos vuxna och 30% (23–38) hos äldre och slutligen GMR 4,67 (3,95–5,56) hos vuxna och 2,19 (1,86–2,58) hos äldre.

MN-resultat för A/Vietnam/1194/2004 visade en seroprotektionsfrekvens på 10% (6–16) hos vuxna (18–60 år) och 6% (3–11) hos äldre (≥ 61 år), en serokonversionsfrekvens på 19% (13–25) hos vuxna och 7% (4–13) hos äldre och slutligen GMR 1,86 (1,63–2,12) hos vuxna och 1,33 (1,17–1,51) hos äldre.

### Immunologiskt långtidsminne vid booster:

En enkel vaccination med H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin inducerade ett högt och snabbt serologiskt svar hos försökspersoner som primärvaccinerats 6–8 år tidigare med två doser av ett annat vaccin med samma formulering men med användning av stammen H5N3.

I en klinisk fas I-prövning (V87P3) fick försökspersoner i åldern 18-65 år som primats 6-8 år tidigare med 2 doser av MF59-adjuvanterat H5N3-vaccin/A/Duck/Singapore/97 2 boosterdosor av H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin. SRH-resultat efter den första dosen, som efterliknar prepandemisk priming plus en enkel heterolog boosterdosor, visade seroprotektions- och serokonversionsfrekvenser på 100% (74-100) och en 18-faldig ökning av SRH-area (GMR).

### Alternativa vaccinationsscheman:

I en klinisk prövning som utvärderade 4 olika vaccinationsscheman på 240 försökspersoner i åldrarna 18 till 60 år uppkom efter antingen 1, 2, 3 eller 6 veckor efter den första dosen av H5N1 MF59C.1-adjuvanterat A/Vietnam/1194/2004-vaccin, alla vaccinationsschemagrupperna efter 3 veckor från den 2:a vaccinationen uppnådde höga nivåer av antikroppar som utvärderats med SRH. SRH-seroprotektionsfrekvenser var mellan 86% och 98%, serokonversion var mellan 64% och 90% och GMR mellan 2,92 och 4,57. Immunsvarets magnitud var lägre i den grupp som fick den 2:a dosen en vecka senare och högre i grupperna med längre intervall.

### Försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd:

Immunogenitet för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos vuxna (18 till 60 år) och äldre ( $\geq 61$  år) försökspersoner med underliggande medicinska tillstånd (studie V87\_25) eller immunsuppressiva tillstånd (i huvudsak HIV-infekterade försökspersoner) (studie V87\_26) jämfört med friska vuxna (18-60 år) och äldre ( $\geq 61$  år), utvärderades i två randomiserade, kontrollerade kliniska fas III-prövningar (med en säsongsbunden trivalent inaktiverad MF59-adjuvanterad subenhet av influensavaccin godkänd för användning hos äldre försökspersoner 65 år och äldre som en komparator). I prövning V87-25 och V87\_26, var 96 respektive 67 försökspersoner över 70 år. I båda prövningarna påvisades immunogenitet för H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 med HI-, SRH- och MN-analys) efter både den första och andra dosen.

Geometrisk medelarea\*, seroprotektionsfrekvens\*, serokonversionsfrekvens\* och serokonversionsfaktor\*\* för anti-HA-antikropp mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mätt med SRH-analys 21 dagar efter den 2:a dosen var följande:

Studie V87_25				
	Vuxna (20-60 år) <sup>a</sup>	Vuxna (19-60 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-84 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-79 år) <sup>a</sup>
Anti-HA-antikropp (SRH)	Medicinska tillstånd N=140	Friska N=57	Medicinska tillstånd N=143	Friska N=57
Geometrisk medelarea (95% KI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotektions- frekvens (95% KI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversions- frekvens (95% KI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversions- faktor (95% KI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Vuxna (20-60 år) <sup>a</sup>	Vuxna (18-59 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-84 år) <sup>a</sup>	Äldre (61-91 år) <sup>a</sup>

Anti-HA-antikropp (SRH)	Immun-supprimerade N=143	Friska N=57	Immun-supprimerade N=139	Friska N=62
Geometrisk medelarea (95% KI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotektions-frekvens (95% KI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversions-frekvens (95% KI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversions-faktor (95% KI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> faktiskt åldersintervall hos rekryterad population

\* mätt med SRH-analys seroprotektion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> serokonversion: SRH-area  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> för försökspersoner med SRH-area  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> vid baseline eller minst 50% ökning av SRH-area för försökspersoner med  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* geometrisk genomsnittskvot för SRH

HI-resultat för två kliniska studier visade lägre värden än de som rapporterats i tidigare studier. Serokonversionsfrekvenser mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 var mellan 37,50% och 43,10% hos friska vuxna och mellan 19,18% och 26,47% hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 21,43% och 30,65% hos äldre friska försökspersoner och mellan 24,49% och 27,86% hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

MN-resultat mot homologt A/turkey/Turkey/1/2005 indikerar en serokonversionsfrekvens på 66,67% hos friska vuxna och mellan 33,57% och 54,14% hos vuxna med immunsuppressiva respektive underliggande medicinska tillstånd; serokonversionsfrekvenser var mellan 24,39% och 29,03% hos friska äldre försökspersoner och mellan 31,65% och 39,42% hos äldre försökspersoner med immunsuppressiva eller underliggande medicinska tillstånd. Liknande trender observerades för seroprotektionsfrekvenser i båda studierna.

I de båda studierna V87\_25 och V87\_26 tyder de lägre nivåerna av antikroppar (mätt med HI-, SRH- och MN-analys) och nedsatta seroprotektionsfrekvenser hos vuxna och äldre ( $\geq 61$  års ålder) försökspersoner med underliggande medicinska eller immunsuppressiva tillstånd på att H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 kanske inte ger samma nivå av skydd mot A/H5N1-stammen jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.4). Dessa studier gav begränsade immunogenitetsdata hos försökspersoner med vissa underliggande medicinska (framför allt nedsatt njurfunktion och perifer kardiovaskulär sjukdom) och immunsuppressiva tillstånd (framför allt transplantatmottagare och patienter som genomgår cancerbehandling). I dessa prövningar uppmättes också lägre nivåer av antikroppar och nedsatta seroprotektionsfrekvenser mot homologt H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friska äldre försökspersoner, jämfört med friska vuxna, även om tidigare studier visade induktion av tillräckliga immunogenetiska svar mot H5N1-stammar (se ovan för information om äldre).

#### Tillgängliga data för pediatrika populationer

En klinisk prövning (V87P6) utfördes med ett H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccin kombinerat med adjuvanset MF59C.1 på 471 barn i åldern 6 månader till 17 år. Två doser om 7,5 µg administrerades med tre veckors mellanrum och en tredje dos 12 månader efter den första dosen. Efter 3 veckor från den 2:a vaccinationen (dag 43) uppnådde alla åldersgrupper (dvs. 6–35 månader, 3–8 år och 9–17 år) höga nivåer antikroppar mot A/Vietnam/1194/2004, utvärderade med SRH- och HI-tester som presenteras i nedanstående tabell. I denna prövning observerades inga vaccinrelaterade allvarliga biverkningar.

		<b>Småbarn (6 till 35 månader)</b>	<b>Barn (3 till 8 år)</b>	<b>Ungdomar (9 till 17 år)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
HI	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) Dag 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) Dag 43 till dag 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) Dag 43	97% (92–99)	97% (91–99)	89% (80–94)
SRH		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
	Seroprotektionsfrekvens (95% KI) Dag 43	100% (97–100)	100% (96–100)	100% (96–100)
	Serokonversionsfaktor (95% KI) Dag 43 till dag 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	Serokonversionsfrekvens (95% KI) Dag 43	98% (95–100)	100% (96–100)	99% (94–100)

MN-resultat mot A/Vietnam/1194/2004 tyder på en seroprotektionsfrekvens på 99 % (95% KI: 94–100), en serokonversionsfrekvens som varierar från 97 % (95% KI: 91–99) till 99 % (95% KI: 96–100) och ett GMR som varierar från 29 (95% KI: 25–35) till 50 (95% KI: 44–58).

#### Immunogenitetsresultat med Focetria H1N1v (Studie V111\_03):

Seroprotektionsfrekvensen och serokonversionsfrekvensen mätt med HI-test och serokonversionsfaktorn uttryckt som geometriska genomsnittskvoter erhållna med HI-test för anti-HA-antikroppar mot H1N1 efter administrering av en och två 7,5 µg-doser av Focetria utvärderades i 70 barn och ungdomar (9-17 år), 60 barn (3-8 år), 58 barn (12-35 månader) och 49 spädbarn (6-11 månader). CHMP-kriterierna för immunogenicitet hos vuxna (18–60 år) uppfylldes både efter den första och den andra dosen i alla ovannämnda åldersgrupper (både i den totala populationen och i undergruppen som var seronegativ vid baslinjen).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Foclivia för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för aktiv immunisering mot H5N1-subtypen av influensa A-virus. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Foclivia har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ej relevant.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska uppgifter som samlats in med Foclivia och vaccin mot den årliga influensan som innehåller adjuvanset MF59C.1 visar inga särskilda risker för människor baserat på konventionella studier av upprepade doser, lokal tolerans, kvinnlig fertilitet och reproduktions- och utvecklingsstoxicitet (vid slutet av amningsperioden).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid,  
Kaliumklorid,  
Kaliumdivätefosfat,  
Dinatriumfosfatdihydrat,  
Magnesiumkloridhexahydrat,  
Kalciumkloriddihydrat,  
Tiomersal  
Vatten för injektionsvätskor.

För adjuvanset, se avsnitt 2.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

1 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Kassera om vaccinet har varit fruset. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5,0 ml i 10-dosers injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (halobutylgummi). Förpackningar med 10 styck.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Skaka varsamt flerdosflaskan varje gång innan uppdragning av en dos (0,5 ml) av vaccinet i en spruta. Efter skakning är det normala utseendet på Foclivia en mjölkvit suspension. Inspektera suspensionen visuellt före administrering. Om partiklar syns och/eller suspensionen ser onormal ut ska vaccinet kasseras.

Även om Foclivia i flerdosflaska innehåller ett konserveringsmedel som hämmar mikrobiell tillväxt är det användarens ansvar att minimera risken för kontamination av flerdosflaskan varje gång en dos dras upp i sprutan.

Registrera datum och tid för den första dosuppdragningen på flaskans etikett.

Mellan två användningstillfällen ska flerdosflaskan föras tillbaka till rekommenderade förvaringsförhållanden mellan 2 °C och 8 °C. Flerdosflaskan ska helst användas inom 24 timmar efter den första uppdragningen.

Det finns uppgifter tillgängliga som tyder på att flerdosflaskor kan användas upp till maximalt 72 timmar efter den första uppdragningen, men så långvariga förvaringsperioder är inte att rekommendera.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/577/004

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 19 oktober 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 19 oktober 2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel är tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT  
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR  
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE  
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER  
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE AV  
FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

## **A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel

Foclivia får endast säljas när en officiell WHO/EU-deklaration om en influensapandemi föreligger, på villkor att innehavaren för godkännandet för försäljning av Foclivia tar vederbörlig hänsyn till den officiellt deklarerade pandemiska stammen.

- **Officiellt frisläppade av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Utanför den pandemiska perioden, ska normal periodicitet och format upprätthållas, med en specifik granskning av AESI och möjliga negativa händelser relaterade till adjuvanserna. Detta bör inkludera data från pågående studier, eller aktuell användning om det är tillämpligt, av de pandemiska beredskapsstammarna och alla säkerhetsdata som är relevanta för adjuvanssystemet.

Under en pandemisk situation, måste resurserna koncentreras på en lämplig och effektiv övervakning av säkerhetsprofilen för influensavaccinen som används under pandemin. Dessutom kan en 6-månaderscykel vara för lång för att möjliggöra utvärdering av säkerheten för ett vaccin för vilket höga nivåer av exponering förväntas inom en kort tidsperiod. Därför kommer 6-månaders- eller årliga PSUR som faller inom den pandemiska perioden att ersättas av månatliga ”förenklade PSUR” (S-PSUR) som åtföljs av en sammanfattning av vaccindistributionen.

- Frekvens för insändande:
  - Klockan startar den första måndagen efter att den första satsen vaccin har sänts iväg.
  - Första "data-lock point" är 30 dagar senare.
  - Insändning av S-PSUR till Rapportören och CHMP-medlemmar dag 45.
  - Rapportörens utvärderingsrapport skickas ut till CHMP-medlemmarna dag 50.
  - CHMP-rapport förmedlas till vaccintillverkaren dag 55.
  - Rapportering ska ske månatligen under de första 6 månaderna.
  - Periodiciteten kommer att utvärderas av innehavaren av godkännandet för försäljning och (co-) rapportör med 6-månadersintervall.

När CHPM har konstaterat att S-PSUR inte längre är nödvändig, kommer en fullständig PSUR som täcker perioden sedan data lock point för den sista rutin-PSUR att skickas inom en tidsram som bestäms tillsammans med Rapportören.

- Format för förenklad PSUR:

Endast spontant rapporterade data bör inkluderas i PSUR. Rapporten bör inkludera följande tabeller med insamlade data (man använder de överenskomna mallarna som ingår i Bilaga 2).

1. En kumulativ översikt av alla spontana fall per land, stratifierade efter typ av rapport (medicinskt bekräftade eller icke-medicinskt bekräftade) och allvarlighetsgrad, för perioden som täcks av rapporten.
2. En kumulativ överblick av alla spontana biverkningar ordnade efter SOC, High Level Term (HLT) och Preferred Term (Föredragen term - PT), stratifierat i enlighet med typ av rapport (medicinskt bekräftade eller icke-medicinskt bekräftade) och inkluderande antalet rapporterade dödsfall för perioden som täcks av rapporten.
3. Negativa händelser av särskilt intresse, stratifierade i enlighet med typ av rapport (medicinskt bekräftade eller icke-medicinskt bekräftade). AESI kommer att definieras enligt följande:
  - Neurit: PT "Neurit"
  - Konvulsioner: smal SMQ "Konvulsioner"
  - Anafylaxi: smal SMQ "Anafylaxisk reaktion" och smal SMQ "Angioödem"
  - Encefalit: smal SMQ "Ej smittsam encefalit"
  - Vaskulit: smal SMQ "Vaskulit"
  - Guillain-Barrés syndrom: smal SMQ "Guillain-Barrés syndrom"
  - Demyelinering: smal SMQ "Demyelinering" (eftersom även GBS inkluderas i denna SMQ, kommer det att finnas en överlappning av antalet fall för dessa två kategorier).
  - Bells pares: PT "Bells pares"
  - Misslyckad vaccinering: PT "Misslyckad vaccinering".
4. Allvarliga oväntade biverkningar (SOC, HLT, PT) stratifierade efter typ av rapport (medicinskt bekräftade eller icke-medicinskt bekräftade), kumulativt för perioden som täcks av rapporten.
5. Alla spontana biverkningar per åldersgrupp, per SOC, HLT och PT, stratifierade efter typ av rapport (medicinskt bekräftade eller icke-medicinskt bekräftade), kumulativt för perioden som täcks av rapporten. Följande åldersgrupper kommer att användas: < 2 år, 2-8 år, ≥ 9 år.
6. Alla spontana biverkningar (SOC, HLT, PT) som uppträder hos gravida kvinnor, stratifierade efter typ av rapport (medicinskt bekräftade eller icke-medicinskt bekräftade), kumulativt för perioden som täcks av rapporten.

Följande principer bör följas när informationen sammanställs:

- Förutom för Tabell 1, ska alla tabeller baseras på antalet biverkningar (presenterade på föredragen term-nivå (PT), ordnade efter System Organ Class [SOC] och High Level Term [HLT] och inte antalet fall.
- Alla tabeller kommer att baseras på generiska och inte produktspecifika data<sup>1</sup>. Produktspecifika data kan utvärderas under bearbetning av signaler.
- "Kumulativt" innebär att sedan användningen av vaccinet, bör händelser som inte rapporterades under intresseperioden, inte presenteras i tabellerna.
- Alla icke-medicinskt bekräftade händelser är de som har angetts i databasen vid data-lock point. De som fortfarande inte har angetts bör rapporteras i efterföljande S-PSUR.
- En "line listing" (enskild fallrapport) av dödsfall kommer att tillhandahållas i en Bilaga.

En kort sammanfattning bör tillhandahållas i vilken bekräftade signaler och betydelsefulla områden belyses, där man tar med informationen som framkommer från den prospektiva kohortstudien som beskrivs i 4.5 i beräkningen. I händelse av flera signaler, kan bearbetningen av signalerna prioriteras och lämpliga tidsramar för vidarebefordran av en fullständig signalutvärderingsrapport bör tillhandahållas.

#### Vaccindistributionsrapport

För att sätta säkerhetsrapporten i ett sammanhang, bör en sammanfattning av distributionen av vaccinet inkluderas och den bör tillhandahålla detaljer avseende antalet doser av vaccinet som distribuerats till:

- i) Medlemsstater i EU för rapporteringsperioden med angivet batchnummer,
- ii) Medlemsstater i EU kumulativt, och
- iii) resten av världen.

#### **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

##### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

#### **E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om "godkännande i undantagsfall" i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

---

<sup>1</sup> Baserat på antagandet att produktnamnet inte kommer att tillhandahållas i en betydande andel av fallen.

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Under pandemin kommer sökanden att insamla data för vaccinets kliniska säkerhet och effekt och insända informationen till CHMP för utvärdering.	Implementering beror på när den första pandemin inträffar.
Under pandemin kommer sökanden att genomföra en prospektiv kohortstudie såsom definierats i farmakovigilansplanen.	Implementering beror på när den första pandemin inträffar.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR SPRUTA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Foclivia injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Pandemiskt influensavaccin (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dos (0,5 ml) innehåller: Aktiva substanser: Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas), odlade i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar och adjuvanterade med MF59C.1, från stammen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogram hemagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olja i vattenemulsion innehållande skvalen, som oljefas, stabiliserad med polysorbit 80 och sorbitantriolat i citratbuffert (natriumcitrat, citronsyra).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension.

1 x enkeldos (0,5 ml) förfylld spruta med nål  
1 x enkeldos (0,5 ml) förfylld spruta utan nål  
10 x enkeldos (0,5 ml) förfyllda sprutor med nål  
10 x enkeldos (0,5 ml) förfyllda sprutor utan nål

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administreras intramuskulärt i deltoideusmuskeln.

**Varning:** Får ej injiceras intravaskulärt eller intradermalt.

Läs bipacksedeln före användning.

Skakas varsamt före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.



**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/577/001 1 förfylld spruta med nål  
EU/1/09/577/002 10 förfyllda sprutor med nål  
EU/1/09/577/005 1 förfylld spruta utan nål  
EU/1/09/577/006 10 förfyllda sprutor utan nål

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR 1-DOS INJEKTIONSFLASKA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Foclivia injektionsvätska, suspension  
Pandemiskt influensavaccin (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dos (0,5 ml) innehåller: Aktiva substanser: Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas), odlade i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar och adjuvanterade med MF59C.1, från stammen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogram hemagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olja i vattenemulsion innehållande skvalen, som oljefas, stabiliserad med polysorbit 80 och sorbitantriolat i citratbuffert (natriumcitrat, citronsyra).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension.

Injektionsflaska  
10 x 1 dos  
1 dos (0,5 ml)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administreras intramuskulärt i deltoideusmuskeln.

**Varning:** Får ej injiceras intravaskulärt eller intradermalt.

Läs bipacksedeln före användning.

Skakas varsamt före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/577/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR 10-DOSERS INJEKTIONSFLASKA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Foclivia, injektionsvätska, suspension, i flerdosbehållare  
Pandemiskt influensavaccin (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dos (0,5 ml) innehåller: Aktiva substanser: Ytantigener av influensavirus (hemagglutinin och neuraminidas), odlade i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar och adjuvanterade med MF59C.1, från stammen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogram hemagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olja i vattenemulsion innehållande skvalen, som oljefas, stabiliserad med polysorbit 80 och sorbitantriolat i citratbuffert (natriumcitrat, citronsyra).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat, tiomersal, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension.  
Injektionsflaska  
10 x 10 doser  
1 dos (0,5 ml)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administreras intramuskulärt i deltoideusmuskeln.

**Varning:** Får ej injiceras intravaskulärt eller intradermalt.

Läs bipacksedeln före användning.

Skakas varsamt före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/577/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT FÖR SPRUTA OCH 1-DOS INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Foclivia injektion  
Pandemiskt influensavaccin (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)  
I.m. injektion i deltoideusmuskeln

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Skakas varsamt före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 dos (0,5 ml)

**6. ÖVRIGT**

Seqirus S.r.l. - Italien  
Förvaras i kylskåp.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT FÖR 10-DOSERS INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Foclivia injektion  
Pandemiskt influensavaccin (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)  
I.m. injektion i deltoideusmuskeln

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Skakas varsamt före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml injektionsflaska innehållande 10 doser (0,5 ml/dos)

**6. ÖVRIGT**

Seqirus S.r.l. - Italien  
Förvaras i kylskåp.

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Foclivia injektionsvätska, suspension i förfylld spruta**

Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Foclivia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Foclivia
3. Hur du tar Foclivia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Foclivia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Foclivia är och vad det används för**

Foclivia är ett vaccin avsett att ges för att förebygga influensa vid en officiellt deklarerad pandemi.

Pandemisk influensa är en typ av influensa som förekommer med intervall som varierar mellan mindre än 10 år till flera årtionden. Den sprider sig snabbt över världen. Symtomen vid en pandemisk influensa liknar symtomen vid vanlig influensa men kan vara allvarligare.

Det ska användas för vuxna (i åldern från 18 till 60 år) och äldre (i åldern över 60 år) för att förebygga influensa orsakad av H5N1-typen av viruset.

När en person får vaccinet kommer kroppens naturliga försvarssystem (immunsystemet) att tillverka sitt eget skydd (antikroppar) mot sjukdomen. Inget av innehållsämnen i vaccinet kan orsaka influensa.

Som med alla vacciner är det inte säkert att Foclivia ger fyllt skydd till alla personer som vaccineras.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Foclivia**

##### **Ta inte Foclivia:**

- om du har fått en allvarlig allergisk reaktion (dvs. livshotande) mot något av innehållsämnen i Foclivia,
- om du är allergisk (överkänslig) mot influensavaccin eller något av övriga innehållsämnen i Foclivia,
- om du är allergisk mot ägg, kycklingprotein, ovalbumin,
- om du är allergisk mot kanamycinsulfat och neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison, formaldehyd, cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB).
- Tecken på en allergisk reaktion kan vara kliande hudutslag, andningssvårigheter och svullnad av ansiktet eller tungan.
- I en pandemisk situation är det emellertid möjligt att du ändå får vaccinet, under förutsättning att det finns möjlighet till akut omhändertagande om du skulle få en allergisk reaktion.

## Varningar och försiktighet

### Tala med läkare eller sjuksköterska innan du tar detta vaccin:

- om du känner dig febrig,
- om du har någon sjukdom eller infektion,
- om du får immunosuppressiv behandling, t.ex. med kortikosteroider eller kemoterapi mot cancer, eller om du har någon sjukdom som gör dig infektionsbenägen (immunbristsjukdom).

Informera läkare eller sjuksköterska om du har blödningsproblem eller lätt får blåmärken.

Läkaren ska informera dig om att du kan drabbas av krampanfall, särskilt om du har epilepsi.

Svimning kan förekomma efter, eller till och med före, en injektion med nål. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du tidigare har svimmat vid en injektion.

Foclivia kanske inte helt skyddar alla som är vaccinerade, särskilt äldre personer och de med försvagat immunsystem, såsom HIV-patienter, eller de med underliggande långvariga medicinska problem, såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem. Tala om för läkaren om du har försvagat immunsystem eller ett underliggande långvarigt medicinskt problem.

Om något av detta gäller dig ska du **BERÄTTA DET FÖR DIN LÄKARE ELLER SJUKSKÖTERSKA**, eftersom vaccination i så fall kanske inte kan rekommenderas eller behöver skjutas upp.

### Andra läkemedel och Foclivia

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, eller om du nyligen har fått något annat vaccin. Foclivia kan ges samtidigt som icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa. Det finns ingen information om samtidig administrering av Foclivia med vacciner som inte är mot influensa. Om samtidig administrering av Foclivia med andra vacciner inte går att undvika ska de inte ges i samma arm eller ben. I sådana fall bör du vara medveten om att biverkningarna kan bli kraftigare.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammande, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel. Läkaren måste bedöma vilka fördelar och möjliga risker som finns med att ge dig vaccinet.

### Körförmåga och användning av maskiner

Några biverkningar som anges i avsnitt 4. ”Eventuella biverkningar” kan påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

### Foclivia innehåller natrium och kalium

Foclivia innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) och mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per dos, vilket kan anses vara natrium- och kaliumfritt.

## 3. Hur du tar Foclivia

Vaccinet ges av din läkare eller sjuksköterska enligt officiella rekommendationer.

En dos (0,5 ml) vaccin injiceras i överarmen (deltoideusmuskeln) eller övre delen av låret, beroende på muskelmassa.

En andra dos vaccin ska ges efter ett intervall om minst 3 veckor.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Foclivia orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner kan förekomma efter vaccination och i sällsynta fall leda till chock. Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall.

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit med Foclivia i kliniska studier på vuxna, inklusive äldre:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Smärta vid injektionsstället
- Förhårdnad av huden vid injektionsstället
- Rodnad vid injektionsstället
- Svullnad vid injektionsstället
- Muskelvärk
- Huvudvärk
- Trötthet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrningar

Vanliga (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100):

- Blåmärken vid injektionsstället
- Ledvärk
- Feber och illamående
- Svette

Sällsynta (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 10 000):

- Anafylaxi (svåra allergiska reaktioner)

Dessa biverkningar brukar gå över inom 1–2 dagar utan behandling. Om de inte går över, VÄND DIG TILL DIN LÄKARE.

Biverkningar hos patienter med underliggande långvariga medicinska problem såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem och försvagat immunsystem (immunsuppression) såsom HIV-patienter

Illamående, ledvärk, diarré och nedsatt aptit har rapporterats som mycket vanliga biverkningar hos den här populationen. Dessutom har kräkningar rapporterats som vanliga.

Biverkningar från en klinisk studie på barn och ungdomar (i åldrarna 6 månader till 17 år)

Allmänna biverkningar som rapporterades som mycket vanliga i åldersgruppen 6–35 månader var rodnad vid injektionsstället, muskelvärk, irritabilitet och onormal gråt. Mycket vanliga reaktioner i åldersgruppen 36 månader till 17 år var smärta, huvudvärk och trötthet.

Övriga sällsynta biverkningar som observerats efter rutinmässig användning

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit under dagarna eller veckorna efter vaccination med ett annat vaccin som kallas Focetria H1N1v, och som liknar Foclivia. Dessa biverkningar kan förekomma med Foclivia.

- Generaliserade hudreaktioner inklusive
  - Klåda
  - Urtikaria (nässelfeber)
  - Utslag eller hudsvullnad och svullna slemhinnor
- Magtarmproblem som:
  - Illamående

- Kräkningar
  - Buksmärtor
  - Diarré
- Huvudvärk, yrsel, sömnhet, svimningar.
  - Nervproblem som:
    - Intensiv stickande eller pulserande smärta längs en eller flera nerver
    - Stickningar
    - Krampanfall
    - Neurit (nervinflammation)
  - Svullna lymfknotor, hjärtklappning (oregelbundna eller kraftiga hjärtslag), takykardi (hjärtslag som är snabbare än normalt), svaghet, smärtor i armar och ben, hosta och asteni (ovanlig svaghet).
  - Allergiska reaktioner, eventuellt med andnöd, väsande andning och svullen hals, eller som leder till en farlig sänkning av blodtrycket, vilket om det inte behandlas kan leda till chock. Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall.
  - Angioödem (onormal svullnad av huden, vanligtvis runt ögon, läppar, tunga, händer eller fötter, på grund av en allergisk reaktion).

Data för barn och ungdomar antyder en liten minskning av biverkningar efter den andra dosen vaccin, och ingen ökning av feberfrekvensen.

Därutöver har de biverkningar som listas nedan uppkommit dagarna eller veckorna efter vaccination med vacciner som ges rutinmässigt varje år för att förebygga säsongsinfluensa. Dessa biverkningar kan uppkomma med Foclivia.

- Lågt antal blodplättar vilket kan leda till blödning eller blåmärken.
- Vaskulit (inflammation i blodkärlet som kan orsaka hudutslag, ledvärk och njurproblem).
- Erythema multiforme (en typ av allergisk hudrodnad som förekommer som reaktion på läkemedel, infektioner eller sjukdom).
- Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit (inflammation i centrala nervsystemet) och en typ av förlamning som kallas Guillain-Barrés syndrom.
- Svullnad, smärta och rodnad vid injektionsstället som är större än 10 cm och varar mer än en vecka (cellulitliknande reaktion vid injektionsstället).
- Omfattande svullnad av den injicerade kroppsdel som varar mer än en vecka.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Foclivia ska förvaras**

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Kassera om vaccinet har varit fruset. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Aktiv substans:

De aktiva innehållsämnen i vaccinet är renade virusproteiner (som kallas hemagglutinin och neuraminidas). De isoleras från ytan av influensaviruspartiklar, som odlas i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar och inaktiveras med formaldehyd. Dessa virusproteiner framställs av den stam av influensavirus som överensstämmer med Världshälsoorganisationens rekommendationer och EU:s beslut vid en officiellt deklarerad pandemi.

En dos (0,5 ml) av vaccinet innehåller minst 7,5 mikrogram hemagglutinin från följande rekommenderade stam av influensavirus:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vaccinet innehåller ett ”adjuvans” (en förening som innehåller skvalen) som stimulerar ett bättre svar. Adjuvanset innehåller också polysorbat 80 och sorbitantrioleat i citratbuffert (natriumcitrat, citronsyra).

- Övriga innehållsämnen:

Övriga innehållsämnen är natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Foclivia är en mjölkvit vätska.

Det tillhandahålls i en bruksfärdig spruta som innehåller en dos (0,5 ml) för injektion, i kartong med 1 eller 10, med eller utan nål.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien

### Tillverkare

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederländerna

### Denna bipacksedel ändrades senast den {MM/ÅÅÅÅ}

Foclivia har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.



-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för administrering av vaccinet:

Vaccinet skall under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data för subkutan administrering av Foclivia.

På förfyllda sprutor utan nål monterade med ett luerlock-system avlägsnas skyddshättan genom att skruva den moturs. När skyddshättan är avlägsnad, fäst nålen på sprutan genom att skruva den medurs tills den är låst. När nålen är fastsatt, ta bort nålskyddet och administrera vaccinet.

Bruksfärdig spruta som innehåller en dos på 0,5 ml för injektion.

Skakas varsamt före användning. Efter skakning är det normala utseendet på Foclivia en mjölkvit suspension.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Foclivia injektionsvätska, suspension**

Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Foclivia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Foclivia
3. Hur du tar Foclivia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Foclivia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Foclivia är och vad det används för**

Foclivia är ett vaccin avsett att ges för att förebygga influensa vid en officiellt deklarerad pandemi.

Pandemisk influensa är en typ av influensa som förekommer med intervall som varierar mellan mindre än 10 år till flera årtionden. Den sprider sig snabbt över världen. Symtomen vid en pandemisk influensa liknar symtomen vid vanlig influensa men kan vara allvarligare.

Det ska användas för vuxna (i åldern från 18 till 60 år) och äldre (i åldern över 60 år) för att förebygga influensa orsakad av H5N1-typen av viruset.

När en person får vaccinet kommer kroppens naturliga försvarssystem (immunsystemet) att tillverka sitt eget skydd (antikroppar) mot sjukdomen. Inget av innehållsämnen i vaccinet kan orsaka influensa.

Som med alla vacciner är det inte säkert att Foclivia ger fyllt skydd till alla personer som vaccineras.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Foclivia**

##### **Ta inte Foclivia:**

- om du har fått en allvarlig allergisk reaktion (dvs. livshotande) mot något av innehållsämnen i Foclivia,
- om du är allergisk (överkänslig) mot influensavaccin eller något av övriga innehållsämnen i Foclivia,
- om du är allergisk mot ägg, kycklingprotein, ovalbumin,
- om du är allergisk mot kanamycinsulfat och neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison, formaldehyd, cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB).
- Tecken på en allergisk reaktion kan vara kliande hudutslag, andningssvårigheter och svullnad av ansiktet eller tungan.
- I en pandemisk situation är det emellertid möjligt att du ändå får vaccinet, under förutsättning att det finns möjlighet till akut omhändertagande om du skulle få en allergisk reaktion.

## Varningar och försiktighet

### Tala med läkare eller sjuksköterska innan du tar detta vaccin:

- om du känner dig febrig,
- om du har någon sjukdom eller infektion,
- om du får immunosuppressiv behandling, t.ex. med kortikosteroider eller kemoterapi mot cancer, eller om du har någon sjukdom som gör dig infektionsbenägen (immunbristsjukdom).

Informera läkare eller sjuksköterska om du har blödningsproblem eller lätt får blåmärken.

Läkaren ska informera dig om att du kan drabbas av krampanfall, särskilt om du har epilepsi.

Svimming kan förekomma efter, eller till och med före, en injektion med nål. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du tidigare har svimmat vid en injektion.

Foclivia kanske inte helt skyddar alla som är vaccinerade, särskilt äldre personer och de med försvagat immunsystem, såsom HIV-patienter, eller de med underliggande långvariga medicinska problem, såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem. Tala om för läkaren om du har försvagat immunsystem eller ett underliggande långvarigt medicinskt problem.

Om något av detta gäller dig ska du **BERÄTTA DET FÖR DIN LÄKARE ELLER SJUKSKÖTERSKA**, eftersom vaccination i så fall kanske inte kan rekommenderas eller behöver skjutas upp.

### Andra läkemedel och Foclivia

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, eller om du nyligen har fått något annat vaccin. Foclivia kan ges samtidigt som icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa. Det finns ingen information om samtidig administrering av Foclivia med vacciner som inte är mot influensa. Om samtidig administrering av Foclivia med andra vacciner inte går att undvika ska de inte ges i samma arm eller ben. I sådana fall bör du vara medveten om att biverkningarna kan bli kraftigare.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammande, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel. Läkaren måste bedöma vilka fördelar och möjliga risker som finns med att ge dig vaccinet.

### Körförmåga och användning av maskiner

Några biverkningar som anges i avsnitt 4. ”Eventuella biverkningar” kan påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

### Foclivia innehåller natrium och kalium

Foclivia innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) och mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per dos, vilket kan anses vara natrium- och kaliumfritt.

## 3. Hur du tar Foclivia

Vaccinet ges av din läkare eller sjuksköterska enligt officiella rekommendationer.

En dos (0,5 ml) vaccin injiceras i överarmen (deltoideusmuskeln) eller övre delen av låret, beroende på muskelmassa.

En andra dos vaccin ska ges efter ett intervall om minst 3 veckor.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Foclivia orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner kan förekomma efter vaccination och i sällsynta fall leda till chock. Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall.

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit med Foclivia i kliniska studier på vuxna, inklusive äldre:

##### Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Smärta vid injektionsstället
- Förhårdnad av huden vid injektionsstället
- Rodnad vid injektionsstället
- Svullnad vid injektionsstället
- Muskelvärk
- Huvudvärk
- Trötthet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrningar

##### Vanliga (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100):

- Blåmärken vid injektionsstället
- Ledvärk
- Feber och illamående
- Svette

##### Sällsynta (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 10 000):

- Anafylaxi (svåra allergiska reaktioner)

Dessa biverkningar brukar gå över inom 1–2 dagar utan behandling. Om de inte går över, VÄND DIG TILL DIN LÄKARE.

##### Biverkningar hos patienter med underliggande långvariga medicinska problem såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem och försvagat immunsystem (immunsuppression) såsom HIV-patienter

Illamående, ledvärk, diarré och nedsatt aptit har rapporterats som mycket vanliga biverkningar hos den här populationen. Dessutom har kräkningar rapporterats som vanliga.

##### Biverkningar från en klinisk studie på barn och ungdomar (i åldrarna 6 månader till 17 år)

Allmänna biverkningar som rapporterades som mycket vanliga i åldersgruppen 6–35 månader var rodnad vid injektionsstället, muskelvärk, irritabilitet och onormal gråt. Mycket vanliga reaktioner i åldersgruppen 36 månader till 17 år var smärta, huvudvärk och trötthet.

##### Övriga sällsynta biverkningar som observerats efter rutinmässig användning

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit under dagarna eller veckorna efter vaccination med ett annat vaccin som kallas Focetria H1N1v, och som liknar Foclivia. Dessa biverkningar kan förekomma med Foclivia.

- Generaliserade hudreaktioner inklusive
  - Klåda
  - Urtikaria (nässelfeber)
  - Utslag eller hudsvullnad och svullna slemhinnor
- Magtarmproblem som:
  - Illamående

- Kräkningar
- Buksmärter
- Diarré
- Huvudvärk, yrsel, sömnlighet, svimningar.
- Nervproblem som:
  - Intensiv stickande eller pulserande smärta längs en eller flera nerver
  - Stickningar
  - Krampanfall
  - Neurit (nervinflammation)
- Svullna lymfknotor, hjärtklappning (oregelbundna eller kraftiga hjärtslag), takykardi (hjärtslag som är snabbare än normalt), svaghet, smärter i armar och ben, hosta och asteni (ovanlig svaghet).
- Allergiska reaktioner, eventuellt med andnöd, väsande andning och svullen hals, eller som leder till en farlig sänkning av blodtrycket, vilket om det inte behandlas kan leda till chock. Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall.
- Angioödem (onormal svullnad av huden, vanligtvis runt ögon, läppar, tunga, händer eller fötter, på grund av en allergisk reaktion).

Data för barn och ungdomar antyder en liten minskning av biverkningar efter den andra dosen vaccin, och ingen ökning av feberfrekvensen.

Därutöver har de biverkningar som listas nedan uppkommit dagarna eller veckorna efter vaccination med vacciner som ges rutinmässigt varje år för att förebygga säsongsinfluensa. Dessa biverkningar kan uppkomma med Foclivia.

- Lågt antal blodplättar vilket kan leda till blödning eller blåmärken.
- Vaskulit (inflammation i blodkärlen som kan orsaka hudutslag, ledvärk och njurproblem).
- Erythema multiforme (en typ av allergisk hudrodnad som förekommer som reaktion på läkemedel, infektioner eller sjukdom).
- Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit (inflammation i centrala nervsystemet) och en typ av förlamning som kallas Guillain-Barrés syndrom.
- Svullnad, smärta och rodnad vid injektionsstället som är större än 10 cm och varar mer än en vecka (cellulitliknande reaktion vid injektionsstället).
- Omfattande svullnad av den injicerade kroppsdel som varar mer än en vecka.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Foclivia ska förvaras**

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Kassera om vaccinet har varit fruset. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Aktiv substans:

De aktiva innehållsämnen i vaccinet är renade virusproteiner (som kallas hemagglutinin och neuraminidas). De isoleras från ytan av influensaviruspartiklar, som odlas i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar och inaktiveras med formaldehyd. Dessa virusproteiner framställs av den stam av influensavirus som överensstämmer med Världshälsoorganisationens rekommendationer och EU:s beslut vid en officiellt deklarerad pandemi.

En dos (0,5 ml) av vaccinet innehåller minst 7,5 mikrogram hemagglutinin från följande rekommenderade stam av influensavirus:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vaccinet innehåller ett ”adjuvans” (en förening som innehåller skvalen) som stimulerar ett bättre svar. Adjuvanset innehåller också polysorbat 80 och sorbitantriöleat i citratbuffert (natriumcitrat, citronsyra).

- Övriga innehållsämnen:

Övriga innehållsämnen är natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Foclivia är en mjölkvit vätska.

Det tillhandahålls i en injektionsflaska som innehåller en dos (0,5 ml) för injektion.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien

### Tillverkare

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederländerna

### Denna bipacksedel ändrades senast den {MM/ÅÅÅÅ}

Foclivia har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Injektionsflaska för enkeldos: 1 injektionsflaska innehåller en dos (0,5 ml) för injektion.

Instruktioner för administrering av vaccinet:

Vaccinet skall under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data för subkutan administrering av Foclivia.

Skakas varsamt före användning. Efter skakning är det normala utseendet på Foclivia en mjölkvit suspension.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Foclivia injektionsvätska, suspension, i flerdosbehållare**

Pandemiskt influensavaccin (H5N1) (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Foclivia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Foclivia
3. Hur du tar Foclivia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Foclivia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Foclivia är och vad det används för**

Foclivia är ett vaccin avsett att ges för att förebygga influensa vid en officiellt deklarerad pandemi.

Pandemisk influensa är en typ av influensa som förekommer med intervall som varierar mellan mindre än 10 år till flera årtionden. Den sprider sig snabbt över världen. Symtomen vid en pandemisk influensa liknar symtomen vid vanlig influensa men kan vara allvarligare.

Det ska användas för vuxna (i åldern från 18 till 60 år) och äldre (i åldern över 60 år) för att förebygga influensa orsakad av H5N1-typen av viruset.

När en person får vaccinet kommer kroppens naturliga försvarssystem (immunsystemet) att tillverka sitt eget skydd (antikroppar) mot sjukdomen. Inget av innehållsämnen i vaccinet kan orsaka influensa.

Som med alla vacciner är det inte säkert att Foclivia ger fyllt skydd till alla personer som vaccineras.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Foclivia**

##### **Ta inte Foclivia:**

- om du har fått en allvarlig allergisk reaktion (dvs. livshotande) mot något av innehållsämnen i Foclivia,
- om du är allergisk (överkänslig) mot influensavaccin eller något av övriga innehållsämnen i Foclivia,
- om du är allergisk mot ägg, kycklingprotein, ovalbumin,
- om du är allergisk mot kanamycinsulfat och neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison, formaldehyd, cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB).
- Tecken på en allergisk reaktion kan vara kliande hudutslag, andningssvårigheter och svullnad av ansiktet eller tungan.
- I en pandemisk situation är det emellertid möjligt att du ändå får vaccinet, under förutsättning att det finns möjlighet till akut omhändertagande om du skulle få en allergisk reaktion.



## Varningar och försiktighet

### Tala med läkare eller sjuksköterska innan du tar detta vaccin:

- om du känner dig febrig,
- om du har någon sjukdom eller infektion,
- om du får immunosuppressiv behandling, t.ex. med kortikosteroider eller kemoterapi mot cancer, eller om du har någon sjukdom som gör dig infektionsbenägen (immunbristsjukdom).

Informera läkare eller sjuksköterska om du har blödningsproblem eller lätt får blåmärken.

Läkaren ska informera dig om att du kan drabbas av krampanfall, särskilt om du har epilepsi.

Svimming kan förekomma efter, eller till och med före, en injektion med nål. Tala därför om för läkaren eller sjuksköterskan om du tidigare har svimmat vid en injektion.

Foclivia kanske inte helt skyddar alla som är vaccinerade, särskilt äldre personer och de med försvagat immunsystem, såsom HIV-patienter, eller de med underliggande långvariga medicinska problem, såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem. Tala om för läkaren om du har försvagat immunsystem eller ett underliggande långvarigt medicinskt problem.

Om något av detta gäller dig ska du **BERÄTTA DET FÖR DIN LÄKARE ELLER SJUKSKÖTERSKA**, eftersom vaccination i så fall kanske inte kan rekommenderas eller behöver skjutas upp.

### Andra läkemedel och Foclivia

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, eller om du nyligen har fått något annat vaccin. Foclivia kan ges samtidigt som icke-adjuvanterade vacciner mot säsongsbunden influensa. Det finns ingen information om samtidig administrering av Foclivia med vacciner som inte är mot influensa. Om samtidig administrering av Foclivia med andra vacciner inte går att undvika ska de inte ges i samma arm eller ben. I sådana fall bör du vara medveten om att biverkningarna kan bli kraftigare.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammande, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel. Läkaren måste bedöma vilka fördelar och möjliga risker som finns med att ge dig vaccinet.

### Körförmåga och användning av maskiner

Några biverkningar som anges i avsnitt 4. ”Eventuella biverkningar” kan påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

### Foclivia innehåller tiomersal

Foclivia innehåller tiomersal som konserveringsmedel som kan orsaka en allergisk reaktion. Tala om för in läkare om du har någon allergi.

### Foclivia innehåller natrium och kalium

Foclivia innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) och mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per dos, vilket kan anses vara natrium- och kaliumfritt.

## 3. Hur du tar Foclivia

Vaccinet ges av din läkare eller sjuksköterska enligt officiella rekommendationer.

En dos (0,5 ml) vaccin injiceras i överarmen (deltoideusmuskeln) eller övre delen av låret, beroende på muskelmassa.

En andra dos vaccin ska ges efter ett intervall om minst 3 veckor.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Foclivia orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner kan förekomma efter vaccination och i sällsynta fall leda till chock. Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall.

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit med Foclivia i kliniska studier på vuxna, inklusive äldre:

##### Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Smärta vid injektionsstället
- Förhårdnad av huden vid injektionsstället
- Rodnad vid injektionsstället
- Svullnad vid injektionsstället
- Muskelvärk
- Huvudvärk
- Trötthet
- Allmän sjukdomskänsla
- Darrningar

##### Vanliga (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100):

- Blåmärken vid injektionsstället
- Ledvärk
- Feber och illamående
- Svette

##### Sällsynta (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 10 000):

- Anafylaxi (svåra allergiska reaktioner)

Dessa biverkningar brukar gå över inom 1–2 dagar utan behandling. Om de inte går över, VÄND DIG TILL DIN LÄKARE.

##### Biverkningar hos patienter med underliggande långvariga medicinska problem såsom diabetes, lungsjukdom eller hjärtproblem och försvagat immunsystem (immunsuppression) såsom HIV-patienter

Illamående, ledvärk, diarré och nedsatt aptit har rapporterats som mycket vanliga biverkningar hos den här populationen. Dessutom har kräkningar rapporterats som vanliga.

##### Biverkningar från en klinisk studie på barn och ungdomar (i åldrarna 6 månader till 17 år)

Allmänna biverkningar som rapporterades som mycket vanliga i åldersgruppen 6–35 månader var rodnad vid injektionsstället, muskelvärk, irritabilitet och onormal gråt. Mycket vanliga reaktioner i åldersgruppen 36 månader till 17 år var smärta, huvudvärk och trötthet.

##### Övriga sällsynta biverkningar som observerats efter rutinmässig användning

Biverkningarna som listas nedan har uppkommit under dagarna eller veckorna efter vaccination med ett annat vaccin som kallas Focetria H1N1v, och som liknar Foclivia. Dessa biverkningar kan förekomma med Foclivia.

- Generaliserade hudreaktioner inklusive
  - Klåda
  - Urtikaria (nässelfeber)
  - Utslag eller hudsvullnad och svullna slemhinnor

- Magtarmproblem som:
  - Illamående
  - Kräkningar
  - Buksmärtor
  - Diarré
- Huvudvärk, yrsel, sömnhet, svimningar.
- Nervproblem som:
  - Intensiv stickande eller pulserande smärta längs en eller flera nerver
  - Stickningar
  - Krampanfall
  - Neurit (nervinflammation)
- Svullna lymfknotor, hjärtklappning (oregelbundna eller kraftiga hjärtslag), takykardi (hjärtslag som är snabbare än normalt), svaghet, smärtor i armar och ben, hosta och asteni (ovanlig svaghet).
- Allergiska reaktioner, eventuellt med andnöd, väsande andning och svullen hals, eller som leder till en farlig sänkning av blodtrycket, vilket om det inte behandlas kan leda till chock. Läkare är medvetna om denna risk och har akutbehandling tillgänglig för sådana fall.
- Angioödem (onormal svullnad av huden, vanligtvis runt ögon, läppar, tunga, händer eller fötter, på grund av en allergisk reaktion).

Data för barn och ungdomar antyder en liten minskning av biverkningar efter den andra dosen vaccin, och ingen ökning av feberfrekvensen.

Därutöver har de biverkningar som listas nedan uppkommit dagarna eller veckorna efter vaccination med vacciner som ges rutinmässigt varje år för att förebygga säsongsinfluensa. Dessa biverkningar kan uppkomma med Foclivia.

- Lågt antal blodplättar vilket kan leda till blödning eller blåmärken.
- Vaskulit (inflammation i blodkärlen som kan orsaka hudutslag, ledvärk och njurproblem).
- Erythema multiforme (en typ av allergisk hudrodnad som förekommer som reaktion på läkemedel, infektioner eller sjukdom).
- Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit (inflammation i centrala nervsystemet) och en typ av förlamning som kallas Guillain-Barrés syndrom.
- Svullnad, smärta och rodnad vid injektionsstället som är större än 10 cm och varar mer än en vecka (cellulitliknande reaktion vid injektionsstället).
- Omfattande svullnad av den injicerade kroppsdelen som varar mer än en vecka.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Foclivia ska förvaras**

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Kassera om vaccinet har varit fruset. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

#### **- Aktiv substans:**

De aktiva innehållsämnen i vaccinet är renade virusproteiner (som kallas hemagglutinin och neuraminidas). De isoleras från ytan av influensaviruspartiklar, som odlas i befruktade hönsägg från friska hönsbesättningar och inaktiveras med formaldehyd. Dessa virusproteiner framställs av den stam av influensavirus som överensstämmer med Världshälsoorganisationens rekommendationer och EU:s beslut vid en officiellt deklarerad pandemi.

En dos (0,5 ml) av vaccinet innehåller minst 7,5 mikrogram hemagglutinin från följande rekommenderade stam av influensavirus:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

#### **- Adjuvans:**

Vaccinet innehåller ett ”adjuvans” (en förening som innehåller skvalen) som stimulerar ett bättre svar. Adjuvanset innehåller också polysorbat 80 och sorbitantrioleat i citratbuffert (natriumcitrat, citronsyra).

#### **- Övriga innehållsämnen:**

Övriga innehållsämnen är tiomersal, natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Foclivia är en mjölkvit vätska.

Det tillhandahålls i en injektionsflaska som innehåller tio doser (0,5 ml vardera) för injektion. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien

### **Tillverkare**

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederländerna

### **Denna bipacksedel ändrades senast den {MM/ÅÅÅÅ}**

Foclivia har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

-----

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Flerdosbehållare: Injektionsflaska som innehåller 10 doser (0,5 ml vardera) för injektion.

Instruktioner för administrering av vaccinet:

Vaccinet skall under inga omständigheter ges intravaskulärt eller intradermalt. Det finns inga data för subkutan administrering av Foclivia.

Skaka varsamt flerdosflaskan varje gång innan uppdragning av en dos (0,5 ml) av vaccinet i en spruta. Efter skakning är det normala utseendet på Foclivia en mjölkvit suspension.

Även om Foclivia i flerdosflaska innehåller ett konserveringsmedel som hämmar mikrobiell tillväxt är det användarens ansvar att minimera risken för kontamination av flerdosflaskan varje gång en dos dras upp i sprutan.

Registrera datum och tid för den första dosuppdragningen på flaskans etikett.

Mellan två användningstillfällen ska flerdosflaskan föras tillbaka till rekommenderade förvaringsförhållanden mellan 2 °C och 8 °C. Flerdosflaskan ska helst användas inom 24 timmar efter den första uppdragningen.

Det finns uppgifter tillgängliga som tyder på att flerdosflaskor kan användas upp till maximalt 72 timmar efter den första uppdragningen, men så långvariga förvaringsperioder är inte att rekommendera.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.