

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Foclivia süstesuspensioon süstlis

Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvedest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammi** 0,5 ml annuse kohta

* paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades

** väljendavad hemaglutiniini mikrogrammides.

Adjuvant MF59C.1 sisaldab:

Skvaleeni	9,75 milligrammi
Polüsorbaat 80	1,175 milligrammi
Sorbitaantriioleaat	1,175 milligrammi
Naatiumtsitraati	0,66 milligrammi
Sidrunhapet	0,04 milligrammi

Vaktsiin vastab WHO soovitudele ja EL-i otsusele pandeemia korral.

Foclivia võib sisaldada muna- ja kanavalkude jääke, ovalbumiini, kanamütsiinsulfaati, neomütsiinsulfaati, formaldehüüdi, hüdrokortisooni ja tsetüültrimetüülammooniumbromiidi, mida kasutatakse tootmisprotsessis (vt lõik 4.3).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstlis.

Piimjasvalge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral.

Focliviati tuleb kasutada vastavalt kehtivatele juhiste.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

6 kuu vanused ja vanemad isikud: manustada kaks annust (kumbki 0,5 ml), 21-päevase vahega.

Andmed kuus kuud pärast esimest annust manustatud kolmanda annuse (võimendusannus) kohta on piiratud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Lapsed

Kasutamise kohta lastel vanuses alla 6 kuu andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse intramuskulaarse süstina, eelistatavalt imikutel anterolateraalssesse reielihasesse või vanematel isikutel õlavarre deltalihase piirkonda.

4.3 Vastunäidustused

Varem esinenud anafülaktiline (st eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisosa või jääkide (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiinsulfaat, neomütsiinsulfaat, formaldehüüd, hüdrokortisoon ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid) suhtes.

Kui pandeemia korral on vaja siiski manustada vaktsiini, tuleb kaaluda vaktsiini manustamist isikutele, kellel on anamneesis ülalkirjeldatud anafülaktiline reaktsioon, tingimusel, et elustamisvahendid on vajadusel käepärast. Vt lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud koostisosade ja jääkide (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiinsulfaat, neomütsiinsulfaat, formaldehüüd, hüdrokortisoon ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid) suhtes.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral olema kiiresti kättesaadav vastav meditsiiniline abi ja järelevalve.

Kui pandeemiline olukord võimaldab, tuleb palavikuga kulgeva haigusega patsientidel lükata immuniseerimine edasi kuni palaviku taandumiseni.

Nõrgenenud immuunsusega isikud

Immunosupressiivse ravi, geenidefekti, HIV-infektsiooni tõttu või muudel põhjustel nõrgenenud immuunsusega isikutel võib immuunvastus aktiivsele immuniseerimisele olla nõrgem.

Vaktsiini ei tohi mingil juhul manustada intravaskulaarselt ega intradermaalselt. Foclivia subkutaanse manustamise kohta andmed puuduvad. Tervishoiutöötajad peavad kaaluma vaktsiini manustamise kasu ja võimalikke riske isikutel, kes kannatavad trombotsütopeeniat või muu veritsushäire all, mis vastunäidustavad intramuskulaarse injektsiooni, välja arvatud juhul, mil võimalik kasu ületab veritsemise riski.

Gripivastane kaitse

A-gripiviiruse (H5N1) jaoks ei ole immuunsuse ja kaitse vastastikust seost kindlaks tehtud.

Kaitsev immuunvastus ei pruugi tekkida kõikidel vaktsineeritutel.

Täheldatud on mõningast ristreaktiivset immuunsust vaktsiinitüvest erinevatele H5N1 viiruse klaadidele. Samas on muude klaadide H5N1 tüvede vastase kaitse potentsiaalne ulatus teadmata (vt lõik 5.1).

Olemasolevad ohutuse, immunogeensuse ja tõhususe andmed ei toeta Foclivia ja teiste H5N1 monovalentsete vaktsiinide omavahelist asendatavust.

Kuigi puuduvad andmed Foclivia kasutamise kohta, on teatatud krampidest koos palavikuga ja ilma uuritavatel, keda vaktsineeriti Focliviaga sarnase MF59.1 adjuveeritud H1N1 pandeemilise vaktsiini, Focetriaga.

Enamus palavikuga krampide juhtudest ilmnes lastel. Mõned juhud täheldati uuritavatel, kellel on esinenud epilepsiat. Eriline tähelepanu tuleks pöörata epilepsiat põdevatele isikutele ning raviarst peaks teavitama isikuid (või vanemaid) krampide tekkimise võimalusest (vt lõik 4.8).

Sünkoop (minestamine) võib ilmned pärast vaktsineerimist, või ka enne, psühhogeense vastusena nõelaga süstimisele. Sellega võivad kaasneda mitmed neuroloogilised nähud nagu mööduv nägemishäire, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemete liigutused taastumise ajal. On oluline, et kasutatakse meetmeid vältimaks minestamisest tekkivaid vigastusi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Natrium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab, on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Kaalium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühes annuses, see tähendab, on põhimõtteliselt kaaliumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Focliviati võib manustada koos adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinidega ja immuniseerimissüstid tuleb teha erinevatesse jäsemetesse.

Puuduvad andmed Foclivia koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega peale adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinide. Kui kaalutakse samaaegset vaktsineerimist mõne teise vaktsiiniga, tuleb immuniseerimiseks kasutada erinevaid jäsemeid. Tuleb märkida, et kõrvaltoimed võivad võimenduda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piiratud hulgal andmed, mida koguti naistelt, kes rasestusid Foclivia või sarnaste MF59C.1-ga adjuveeritud pandeemiavaktsiinidega läbi viidud kliiniliste uuringute käigus, olid raseduse ajal vaktsineerimisega seotud riskide tuvastamiseks ebapiisavad.

Samas said 2009 H1N1 pandeemia ajal hetkearvestuse kohaselt üle 90 000 raseda naise vaktsiini Focetria (H1N1 pandeemia vaktsiin, mis on sarnane Focliviale), mis sisaldab Focliviaga samas koguses MF59C.1. Turuletulekujärgsed spontaanselt teatatud kõrvaltoimed ja interventsionaalne uuring ei viita otsestele ega kaudsetele ohtlikele toimetele rasedatel kokkupuutumisel Focetriaga. Lisaks, kaks ulatuslikku jälgivat uuringut, mis teostati ohutuse hindamiseks Focetria kokkupuutumisel rasedusega, ei näidanud mingit tõusu rasedusdiabeedi, preeklampsia, abortide, lapse surnult sündimise, madala sünnikaalu, enneaegse sünnituse, neonataalsete surmade ega kongenitaalsete malformatsioonide tekkeks peaaegu 10000 vaktsineeritud raseda naise ja nende järeltulijate puhul, võrreldes vaktsineerimata kontrolluuritavatega.

Tervishoiutöötajad peavad ametlikke soovitusi arvestades enne rasedatele naistele Foclivia manustamist hindama vaktsineerimisest saadavat kasu ja võimalikke riske.

Imetamine

Foclivia kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal andmed puuduvad. Enne Foclivia manustamist rinnaga toitmise ajal tuleb kaaluda potentsiaalset kasu ja võimalikke riske emale ning imikule.

Fertiilsus

Inimeste fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Emastel küülikutel läbi viidud katsed ei viidanud Foclivia reproduktiivsele ega arengutoksilisusele (vt lõik 5.3). Isasloomadega ei ole fertiilsusuuringuid tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Foclivia ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4.8 mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adjuvandiga MF59C.1 kombineeritud H5N1 vaktsiini (7,5 või 15 mikrogrammi hemaglutiniini (HA)), mis sisaldas tüve A/turkey/Turkey/1/2005 või A/Vietnam/1194/2004, kasutamist hinnati üheksas kliinilises uuringus tervetel täiskasvanutel, milles osales 5055 täiskasvanut, eakat ja last. Uuringus osales 4041 täiskasvanud uuringus osalejat vanuses 18 kuni 60 aastat ja 540 61-aastast või vanemat eakat uuringus osalejat. Laste rühmas oli 214 uuringus osalejat vanuses 6 kuni 35 kuud, 167 uuringus osalejat vanuses 3 kuni 8 aastat ja 93 uuringus osalejat vanuses 9 kuni 17 aastat.

Kokkuvõttes oli ohutusprofiil täiskasvanutel, eakatel ja lastel sarnane. Kliinilistes uuringutes, kus 383 uuringus osalejat said H1N1, H5N3 või H9N2 tüvega vaktsiini adjuvandiga MF59C.1, täheldati H5N1 uuringute profiiliga sarnast ohutusprofiili.

Olenemata antigeeni annusest, antigeeni alatüübist või vanuserühmast olid enamik manustamisjärgsetest paiksetest ja süsteemsetest kõrvaltoimetest lühiajalised, algasid vaktsineerimisele lähedasel ajal ning olid kerge või mõõduka raskusega. Kõigis uuringutes täheldati pärast teist vaktsineerimist üldist suundumust paiksete kõrvaltoimete arvu vähenemisele võrreldes esimese vaktsineerimisega.

Kõrvaltoimete tabel

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 18 kuni 60 aasta vanustel täiskasvanutel olid valu süstekohas (59%), müalgia (34%), peavalu (26%), süstekoha punetus (24%), väsimus (24%), süstekoha kõvastumine (21%), süstekoha paistetus (15%), külmavärinad (13%) ja halb enesetunne (13%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed eakatel uuringus osalejatel (≥ 61 aastat) olid valu süstekohas (35%), müalgia (24%), süstekoha punetus (17%), peavalu (16%), külmavärinad (12%), väsimus (10%) ja halb enesetunne (10%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 3 kuni 17 aasta vanustel lastel ja noorukitel olid valu süstekohas (95%), peavalu (61%), müalgia (60%), väsimus (41%), süstekoha punetus (60%), süstekoha kõvastumine (34%), süstekoha paistetus (34%), halb enesetunne (32%), iiveldus (25%), higistamine (18%), külmavärinad (19%), kõhulahtisus (18%) ja süstekoha ekhümoos (16%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 6 kuni 35 kuu vanustel imikutel ja lastel olid süstekoha punetus (62%), ärrituvus (57%), valulikkus (55%), ebatavaline nutmine (48%), unisus (45%), süstekoha kõvastumine (38%), süstekoha paistetus (37%), söömisharjumuste muutus (36%), kõhulahtisus (34%), palavik (27%), süstekoha ekhümoos (19%), oksendamine (10%), higistamine (10%) ja ebatavaline higistamine (10%).

Kõigi vaktsineerimiste (st esimese, teise või korduvvaktsineerimise) puhul igas vanuses uuringus osalejatelt küsitud ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on loetletud järgmiste MedDRA esinemissageduste ja organsüsteemi klasside põhjal: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söömisharjumuste muutus ¹	Isutus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu			
Seedetrakti häired	Iiveldus ² , kõhulahtisus ² , oksendamine ²			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Higistamine ² , ebatavaline higistamine ¹		Nögestõbi	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Artralgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse süstekohas, valu süstekohas, süstekoha valulikkus ¹ , induratsioon süstekohas, punetus süstekohas, süstekoha ekhümoos ² , väsimus, külmavärinad/värisemine, haiglane enesetunne, unetus ¹ , ärrituvus ¹ , ebatavaline nutmine ¹ , palavik ³	Süstekoha veritsemine		

¹ Esines ainult 6–35 kuu vanustel lastel.

² Esinemissagedus sage täiskasvanutel (18–60 aastat) ja eakatel (≥ 61 aastat)

³ Esinemissagedus väga sage ainult 6 kuu – 8 aasta vanustel lastel. Esinemissagedus sage noorukitel ja täiskasvanutel (9–60 aastat) ja aeg-ajalt eakatel (≥ 61 aastat)

Enamus neist reaktsioonidest kaob tavaliselt 3 päeva jooksul ilma ravita.

Kliinilised uuringud patsientide erirühmades

Patsientide erirühmades esinevaid kõrvaltoimeid hinnati kahes kliinilises uuringus V87_25 ja V87_26, kus osalesid täiskasvanud (18...60-aastased) ja eakad (≥ 61-aastased) uuritavad, kes olid kas terved, põdesid põhihaigust või immunosupressiivset haigust.

Uuringutes V87_25 ja V87_26 oli H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ohutus tervetel uuritavatel kooskõlas eelnevatest kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmetega. Samas täheldati nõrgenenud immuunsüsteemiga 18- kuni 60-aastastel uuritavatel iivelduse esinemissageduse mõningast suurenemist (13,0%). Lisaks täheldati nii nõrgenenud immuunsüsteemiga kui ka põhihaigust põdevatel täiskasvanud ja eakatel uuritavatel artralgia esinemissageduse suurenemist (kuni 23,3%).

Neis kahes uuringus koguti lisaks veel andmeid järgmiste kõrvaltoimete kohta, mille esinemissagedused kõigi H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 saanud uuritavate hulgas, olenemata vanusest või tervises seisundist, olid järgmised: kõhulahtisus (kuni 11,9%), isutus (kuni 10,9%) ja oksendamine (kuni 1,7%). Mõlemas uuringus teatasid põhihaigust põdevad ja immunosupressiivsete

haigusseisunditega uuritavad kõhulahtisusest, isutusest ja oksendamisest sagedamini kui terved uuritavad (olenemata vanusest).

Turuletulekujärgne järelevalve

Turuletulekujärgsed kogemused Foclivia kasutamise kohta puuduvad.

Lisaks kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimetele teatati H1N1v (lubatud kasutamiseks 2009. aasta gripipandeemia ajal alates 6 kuu vanusest ning sisaldab sama MF59 adjuvanti ja toodetud sama tootmisprotsessiga kui Foclivia) turuletulekujärgse järelevalve käigus järgmistest kõrvaltoimetest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Lümfadenopaatia.

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid, anafülaksia, sealhulgas düspnoe, bronhospasm, larüingeaalne ödeem, mis harvadel juhtudel võib šokki põhjustada.

Närvisüsteemi häired

Pearinglus, unisus, sünnikoop, presünnikoop, neuralgia, paresteesia, krampid ja neuriit.

Südame häired

Palpitatsioonid, tahhükardia.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Köha.

Seedetrakti häired

Kõhuvalu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas sügelemine, mittespetsiifiline lööve, angioödeem.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Lihasenõrkus, valu jäsemetes.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia.

Kõikides vanuserühmades kasutatavate sesoonsete adjuveerimata kolmevalentsete vaktsiinide ja sesoonse kolmevalentse, MF59C.1-ga adjuveeritud, alamrühma gripivaktsiini, mis on saanud loa kasutamiseks eakatel üle 65 aasta vanustel isikutel, turuletulekujärgselt on teatatud lisaks järgnevate kõrvaltoimete esinemisest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Trombotsütopeenia (mõnel juhul on taastuvate vereliistakute arv väiksem kui 5000/mm³).

Närvisüsteemi häired

Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit ja Guillain-Barré sündroom.

Vaskulaarsed häired

Vaskuliit, mis võib olla seotud neerude mööduva haaratusega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Multiformne erüteem.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstitud jäseme ulatuslik turse, mis kestab kauem kui üks nädal, tselluliidilaadne reaktsioon süstekohas (mõned juhud, kus turse, valu ja punetus mõõtmatega üle 10 cm kestis üle ühe nädala).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiin sisaldab gripiviiruse antigeene, mis erinevad praegusel ajal ringlevatest gripiviirustest. Neid antigeene võib pidada “uuteks” antigeenideks ja need jälgendavad olukorda, kus vaktsineeritav populatsioon on antigeeniga kokkupuutumata (immunoloogiliselt naiivne). Pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiiniga saadud andmed kinnitavad vaktsineerimisstrateegiat, mida tõenäoliselt tuleb kasutada pandeemiavaktsiini korral: pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiinidega saadud andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta on pandeemiavaktsiinide puhul olulised.

Immuunvastus MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiinile, mis sisaldab tüve A/Vietnam/1194/2004 või tüve A/turkey/Turkey/1/2005.

Täiskasvanud (18...60 aastat)

II faasi kliiniline uuring (V87P1) viidi läbi MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, 312-l tervel täiskasvanul. 156-le tervele täiskasvanule manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust vaktsiini, mis sisaldasid 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini (HA) annuse kohta. Immunogeensust hinnati 149 uuritaval.

III faasi kliinilises uuringus (V87P13) osales 2693 täiskasvanut, kellest 2566-le manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogrammi HA annuse kohta. Immunogeensust hinnati 197 uuritaval.

Kolmandas kliinilises uuringus (V87P11) manustati 194 täiskasvanule kolmenädalaste vahedega kaks annust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogrammi HA annuse kohta. Immunogeensust hinnati 182 uuritaval.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le täiskasvanutel, määratuna ühekordse radiaalse hemolüüsi (*Single Radial Haemolysis* SRH) testide põhjal, olid järgmised:

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=149	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=197	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päeva pärast 2. annust N=182
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	85% (79...91)	91% (87...95)	91% (85...94)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	85% (78...90)	78% (72...84)	85% (79...90)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	7,74 (6,6...9,07)	4,03 (3,54...4,59)	6 (5,2...6,93)

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=69	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=128	-
Baasserostaatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	87% (77...94)	94% (88...97)	-
Serokonversiooni määr (95% CI)**	87% (77...94)	73% (65...81)	-
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	8,87 (7,09...11)	2,71 (2,38...3,08)	-

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH geomeetriliste keskmiste suhe (*geometric mean ratios*, GMR-id)

Mikroneutralisatsiooni (MN) tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes (uuringud V87P1 ja V87P13) viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 67% (60...74) kuni 85% (78...90) ja serokonversiooni määrale vahemikus 65% (58...72) kuni 83% (77...89). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testidega saadud tulemustega.

Uuringust V87P11 saadud MN tulemused homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 85% (79...90) ja serokonversiooni määrale 93% (89...96). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testiga saadud tulemustega.

Esmavaktsineerimisele järgnevat antikehade püsivust hinnati hemaglutiniini inhibeerimise (HI-), SRH- ja MN-testidega. Võrreldes antikehade tasemega, mis saadi 43. päeval pärast esmaste süstide teostamist, vähenesid antikehade tasemed 202. päevaks 1/5 kuni 1/2 võrra.

Eakad (> 61 aastat)

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes MF59C.1-ga adjuveeritud vaktsiinile H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) üle 61-aastastel uuritavatel (piiratud arv osalejaid oli vanuses üle 70 aasta, N = 123), määratuna kahes kliinilises uuringus läbi viidud SRH-testide põhjal, olid järgmised:

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=84 ^a	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=210 ^b	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päeva pärast 2. annust N=132 ^c
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	80% (70...88)	82% (76...87)	82% (74...88)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	70% (59...80)	63% (56...69)	70% (61...77)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	4,96 (3,87...6,37)	2,9 (2,53...3,31)	3,97 (3,36...4,69)

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=66	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=143
Baasserostaatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	82% (70...90)	82% (75...88)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	82% (70...90)	54% (45...62)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	8,58 (6,57...11)	1,91 (1,72...2,12)

^a Vanus 62...88 aastat; ^b vanus 61...68 aastat; ^c vanus 61...89 aastat

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH GMR-id

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes (uuringud V87P1 ja V87P13) viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 57% (50...64) kuni 79% (68...87) ja serokonversiooni määrale vahemikus 55% (48...62) kuni 58% (47...69). Sarnaselt SRH tulemustele, näitasid ka MN tulemused eelvaktsineerimistele järgnevat tugevat immuunvastust eakate isikute populatsioonis.

Uuringul V87P11 saadud MN tulemused homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 68% (59...75) ja serokonversiooni määrale 81% (74...87). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testiga saadud tulemustega.

Esmasele vaktsineerimisele järgnevat antikehade püsivust selles populatsioonis hinnati HI-, SRH- ja MN-testidega, mille kohaselt langes antikehade tase 202. päeval 1/2 kuni 1/5-ni vaktsineerimisjärgsest tasemest, võrreldes HI-, SRH- ja MN-testidega hinnatud esmase vaktsineerimise järgse 43. päeva tasemega. Kuni 50% (N = 33) eakatest (vanus 62...88 aastat) uuringus osalejatest, keda vaktsineeriti uuringus V87P1 MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, saavutas kuuendal kuul seroprotektsiooni.

Kolmas annus (võimendusannus) H5N1 vaktsiin kombineerituna MF59C.1-ga manustati kuus kuud pärast esmast vaktsineerimist. Tulemused on määratud SRH põhjal.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le, määratud SRH-testide põhjal, olid järgmised:

	Uuring V87P1 Täiskasvanud A/Vietnam/1194/2004 võimendusannus	Uuring V87P2 Täiskasvanud A/Vietnam/1194/2004	Uuring V87P1 Eakad A/Vietnam/1194/2004 võimendusannus
--	---	---	--

	pärast 2. annust	võimendusannus pärast 2. annust	pärast 2. annust
SRH	N=71	N = 13	N=38
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	89% (79...95)	85% (55...98)	84% (69...94)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	83% (72...91)	69% (39...91)	63% (46...78)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	5,96 (4,72...7,53)	2,49 (1,56...3,98)	5,15 (3,46...7,66)

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

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-id

• Toetavad uuringud täiskasvanute ja eakate populatsioonis

Kahes annuse leidmise uuringus said 80 täiskasvanut adjuveeritud pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiini (H5N3 või H9N2). Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H5N3 (A/part/Singapur/97) tüve kolmes erinevas annuses (7,5; 15 ja 30 mikrogrammi HA annuse kohta).

Seerumiproove analüüsiti originaalse H5N3 suhtes ja ka rea H5N1 isolaatide suhtes.

SRH-testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5-mikrogrammise annuse süstimist saavutas 100% isikutest seroprotektsiooni ja serokonversioon tekkis 100%-l isikutest. Leiti, et ka adjuveeritud vaktsiin tekitab antikehi, mis andsid riskaitse aastatel 2003 ja 2004 isoleeritud H5N1 tüvede suhtes, millel on mõningane antigeenne nihe võrreldes originaaltüvedega.

Neljanädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H9N2 (A/kana/Hong Kong/G9/97) tüve 4-s erinevas annuses (3,75; 7,5; 15 ja 30 mikrogrammi HA annuse kohta). HI-testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5-mikrogrammise annuse süstimist saavutas 92% isikutest seroprotektsiooni ja 75%-l isikutest tekkis serokonversioon.

Ristreaktiivsus

*H5N1 A/Vietnam/1194/2004 poolt esile kutsutud ristreaktiivne immuunvastus
A/turkey/Turkey/1/2005-le ja A/Indonesia/5/2005-le*

Täiskasvanud (18...60-aastased)

Nii teise kui kolmanda vaktsiini järgselt täheldati mõningast heteroloogset immuunvastust A/turkey/Turkey/1/2005-le (NIBRG23; klad 2.2.1) ja A/Indonesia/5/2005-le (klad 2.1), viidates 1. klaadi vaktsiinide ristreaktiivsusele 2. klaadi tüvede vastu.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le pärast teist annust täiskasvanutel vanuses 18...60 aastat, määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

	Anti-HA-antikeha	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 70	Uuring V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 60	Uuring V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 30	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 197
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	70% (58...80)	65% (52...77)	90% (73...98)	59% (52...66)

	Serokonversiooni määr (95% CI)**	NA†	65% (52...77)	86% (68...96)	49% (42...56)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)***	NA†	4,51 (3,63...5,61)	7,67 (6,09...9,67)	2,37 (2,1...2,67)
		N = 60	N = 60	N = 30	N = 197
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI)°	36% (25...49)	28% (17...41)	24% (10...44)	23% (18...30)
	Serokonversiooni määr (95% CI)°	NA†	28% (17...41)	21% (8...40)	19% (14...25)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)°°	NA†	2,3 (1,67...3,16)	1,98 (1,22...3,21)	1,92 (1,64...2,25)

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

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-id

† Uuringus V87P1: algväärtust ei testitud

° määratud HI-testiga ≥ 40

°° HI GMR-id

Ülalolevas tabelis toodud kliiniliste uuringute V87P12, V87P3 ja V87P13 MN tulemused A/turkey/Turkey/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 10% (2...27) kuni 39% (32...46) ja serokonversiooni määrale vahemikus 10% (2...27) kuni 36% (29...43). A/turkey/Turkey/2005 MN-testi tulemuste põhjal jäi geomeetriliste keskmiste suhe (GMR) vahemikku 1,59 kuni 2,95.

Eakad (≥ 61 -aastased)

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/05-le pärast teist annust eakatel uuritavatel (≥ 61 -aastased), määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

	Anti-HA antikeha	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 37	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 207
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	57% (39...73)	20% (18...23)
	Serokonversiooni määr (95% CI)*	NA***	48% (41...55)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)**	NA***	1,74 (1,57...1,94)
		N = 36	N = 208
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI)°	36%(21...54)	25% (19...32)
	Serokonversiooni määr (95% CI)°	NA***	19% (14...25)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)°°	NA***	1,79 (1,56...2,06)

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

** SRH GMR-id

° määratud HI-testiga ≥ 40

°° HI GMR-id

*** Uuringus V87P1: algväärtust ei testitud

Ülalolevas tabelis toodud kliiniliste uuringute MN tulemused A/turkey/Turkey/05 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 11% (3...25) (uuring V87P1) kuni 30% (24...37) (uuring V87P13) ja serokonversiooni määrale 25% (19...31) (uuring V87P13). Uuringus V87P13 oli A/turkey/Turkey/05 MN-testi tulemuse põhjal GMR 2,01 (1,78...2,26).

A/turkey/Turkey/1/2005 poolt esile kutsutud ristreaktiivne immuunvastus A/Indonesia/5/2005-le ja A/Vietnam/1194/2004-le

Uuringus V87P11 täheldati teise vaktsiini järgselt mõningast heteroloogset immuunvastust A/Indonesia/5/2005-le (klaad 2.1), viidates 2.1 klaadi vaktsiinide ristreaktiivsusele 2.2.1 klaadi tüvede vastu.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Indonesia/5/2005-le ja A/Vietnam/1194/2004-le pärast teist annust täiskasvanutel (18...60 aastat) ja eakatel (≥ 61 aastat), määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

Anti-HA antikeha		V87P11 täiskasvanud (18...60 aastat) N = 182		V87P11 eakad (≥ 61 ...89 aastat) N = 132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	83 (77...88)	62 (54...69)	61 (52...69)	45 (37...54)
	Serokonversiooni määr (95% CI)*	79 (72...85)	60 (53...68)	64 (56...73)	44 (35...53)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)**	6,24 (5,44...7,16)	4,45 (3,85...5,14)	3,87 (3,31...4,53)	3,03 (2,56...3,58)
		N = 194		N = 148	
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI) ^o	50 (43...57)	47 (40...55)	34 (26...42)	39 (31...48)
	Serokonversiooni määr (95% CI) ^o	49 (42...56)	44 (37...51)	32 (25...41)	34 (26...42)
	Serokonversiooni faktor (95% CI) ^{oo}	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 kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seroposiitvused (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH GMR-id

^o määratud HI-testiga ≥ 40

^{oo} HI GMR-id

MN tulemused A/Indonesia/5/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 38% (31...45) täiskasvanutel (18...60 aastat) ja 14% (8...20) eakatel (≥ 61 aastat); serokonversiooni määrale 58% (50...65) täiskasvanutel ja 30% (23...38) eakatel. GMR oli 4,67 (3,95...5,56) täiskasvanutel ja 2,19 (1,86...2,58) eakatel.

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 10% (6...16) täiskasvanutel (18...60 aastat) ja 6% (3...11) eakatel (≥ 61 aastat); serokonversiooni määrale 19% (13...25) täiskasvanutel ja 7% (4...13) eakatel. GMR oli 1,86 (1,63...2,12) täiskasvanutel ja 1,33 (1,17...1,51) eakatel.

Pikaajalise korduvvaktsiini immuunmälu

Ühekordne vaktsineerimine MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, kutsus esile kõrge ja kiire seroloogilise vastuse isikutel, keda oli 6 kuni 8 aastat

varem vaktsineeritud kahe annuse teistsuguse vaktsiiniga, millel oli sama formulatsioon, kuid erinev tüvi, H5N3.

I faasi kliinilises uuringus (V87P3) manustati kaks korduvannust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, täiskasvanutele vanuses 18 kuni 65 aastat, keda 6 kuni 8 aastat varem oli eelnevalt vaktsineeritud kahe annuse MF59-ga adjuveeritud H5N3 vaktsiiniga A/Duck/Singapore/97. Esimese annuse järgsed SRH-testi põhjal määratud tulemused, mis matkivad pandeemiaeelset eelnevat vaktsineerimist koos ühekordse heteroloogse korduvvaktsiini annusega, näitasid 100% seroprotektsiooni ja serokonversiooni määrasid (74...100) ja SRH pindala 18-kordset suurenemist (GMR).

Erinevad vaktsineerimisgraafikud

Kliinilistes uuringutes, kus 240 uuritava vanuses 18...60 aastat hinnati nelja erinevat vaktsineerimisgraafikut, ja kus teine annus manustati kas 1, 2, 3 või 6 nädalat pärast MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, esimese annuse manustamist, saavutati kõigis vaktsiinigrافیku rühmades kolm nädalat pärast 2. vaktsineerimist suured (SRH-testi põhjal määratud) antikeha tiitrid. SRH seroprotektsiooni määrad jäid vahemikku 86...98%, serokonversiooni määrad vahemikku 64...90% ja GMR vahemikku 2,92...4,57. Immuunvastus oli nõrgem rühmas, kus teine annus manustati üks nädal hiljem ja tugevam rühmas, kus manustamisintervallid olid pikemad.

Põhihaigust põdevate või immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 immunogeensust täiskasvanud (18...60-aastastel) ja eakatel (≥ 61 -aastastel) uuritavatel, kes põdesid põhihaigust (uuring V87_25) või kellel oli immunosupressiivne haigusseisund (peamiselt HIV-infektsiooniga uuritavad) (uuring V87_26), võrreldi tervete täiskasvanute (18...60-aastaste) ja eakatega (≥ 61 -aastastega) kahes randomiseeritud kontrollrühmadega III faasi kliinilises uuringus (võrdlusravim oli hooajaline kolmevalentne inaktiveeritud, MF59-adjuveeritud alamrühma gripivaktsiin, mis oli saanud kasutusloa eakatel uuritavatel vanuses 65 aastat ja vanemad). Uuringutes V87_25 ja V87_26 oli vastavalt 96 ja 67 osalejat üle 70-aastased. Mõlemas uuringus olid H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 immunogeensuse näitajateks nii esimese kui ka teise annuse järgselt HI, SRH ja MN testid.

Keskmine geomeetriline pindala*, seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le, määratuna SRH ja HI põhjal 21 päeva pärast teist annust, olid järgmised.

Uuring V87_25				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (19...60-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...79-aastased) ^a
Anti-HA- antikeha (SRH)	Haigusseisunditeg a N = 140	Terved N = 57	Haigusseisunditeg a N = 143	Terved N = 57
Geomeetriline keskmine pindala (95% CI)*	31,07 (27,43...35,19)	58,02 (48,74...69,06)	29,34 (26,07...33,01)	27,78 (22,57...34,18)
Seroprotektsio oni määr (95% CI)*	65,00 (56,5...72,9)	89,47 (78,5...96)	58,74 (50,2...66,9)	57,89 (44,1...70,9)
Serokonversioo ni määr (95% CI)*	72,86 (64,7...80)	98,25 (90,6...99,96)	64,34 (55,9...72,2)	66,67 (52,9...78,6)

Serokonversiooni faktor (95% CI)**	3,33 (2,94...3,77)	6,58 (5,53...7,83)	2,37 (2,10...2,66)	2,96 (2,41...3,64)
Uuring V87_26				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (18...59-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...91-aastased) ^a
Anti-HA-antikeha (SRH)	Nõrgenenud immuunsüsteemiga N = 143	Terved N = 57	Nõrgenenud immuunsüsteemiga N = 139	Terved N = 62
Geomeetriline keskmine pindala (95% CI)*	26,50 (22,49...31,22)	48,58 (40,01...58,99)	26,85 (23,01...31,33)	23,91 (18,89...30,26)
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	60,84 (52,3...68,9)	87,72 (76,3...94,9)	58,99 (50,3...67,3)	53,23 (40,1...66)
Serokonversiooni määr (95% CI)*	61,54 (53...69,5)	89,47 (78,5...96)	64,75 (56,2...72,7)	56,45 (43,3...69)
Serokonversiooni faktor (95% CI)**	3,16 (2,69...3,73)	7,10 (5,85...8,62)	3,15 (2,70...3,68)	2,83 (2,24...3,58)

^a kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

* määratud SRH-testiga: seroprotektsioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonversioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kelle ravieelne SRH pindala oli $\leq 4 \text{ mm}^2$ või vähemalt 50% suurenemine SRH pindalas osalejatel, kelle ravieelne SRH pindala oli $> 4 \text{ mm}^2$.

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Kahe kliinilise uuringu HI tulemused olid väärtustelt halvemad kui eelnevates uuringutes.

Homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 vastase serokonversiooni määrad olid tervetel täiskasvanutel vahemikus 37,50% kuni 43,10% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel täiskasvanutel vahemikus 19,18% kuni 26,47%; tervetel eakatel olid serokonversiooni määrad vahemikus 21,43% kuni 30,65% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel eakatel vahemikus 24,49% kuni 27,86%. Mõlemas uuringus täheldati seroprotektsiooni määrade hindamisel sarnaseid tulemusi.

Homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 MN tulemuste põhjal on seroprotektsiooni määr tervetel täiskasvanutel 66,67% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel täiskasvanutel vahemikus 33,57% kuni 54,14%; tervetel eakatel olid serokonversiooni määrad vahemikus 24,39% kuni 29,03% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel eakatel 31,65% kuni 39,42%. Mõlemas uuringus täheldati seroprotektsiooni määrade hindamisel sarnaseid tulemusi.

Nii uuringus V87_25 kui ka uuringus V87_26 näitab antikehade arvu vähenemine (HI, SRH ja MN testide andmeil) ning seroprotektsiooni määrade vähenemine täiskasvanutel ja eakatel (≥ 61 -aastased) uuritavatel, kes põdesid põhihaigust või kellel olid immunosupressiivsed haigusseisundid, et H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei pruugi neil esile kutsuda samal tasemel kaitset A/H5N1 tüve vastu kui tervetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4). Nende uuringute immunogeensused mõnede haigustega, eriti neerukahjustuse ja perifeerse kardiovaskulaarse haigusega, ja immunosupressiivsete haigusseisunditega, eriti implantaatidega ja vähiravi saavatel uuritavatel, on piiratud. Neis uuringutes täheldati väiksemat antikehade sisaldust ja seroprotektsiooni määrade vähenemist homoloogse H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes ka tervetel eakatel võrreldes tervete täiskasvanutega, ehkki eelnevates uuringutes kinnitati piisav H5N1 tüvede vastane immuunvastus (teavet eakate kohta vt eespool).

Lapsed

aH5N1 immunogeensust lastel hinnati uuringutes V87P6 ja V87_30.

Uuring V87P6 viidi läbi H5N1 A/Vietnam/1194/2004 vaktsiiniga, mis oli kombineeritud adjuvandiga MF59C.1, 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust 7,5 mikrogrammi ning 12 kuud pärast esimest annust manustati kolmas annus. Pärast 3 nädala möödumist teisest vaktsineerimisest (43. päev) saavutasid kõik vanusegrupid (st lapsed vanuses 6 kuni 35 kuud, 3 kuni 8 aastat ja 9 kuni 17 aastat) kõrge antikehade taseme A/Vietnam/1194/2004-le, nagu on ära toodud SRH- ja HI-testide põhjal allolevas tabelis.

		Lapsed (6...35 kuud)	Lapsed (3...8 aastat)	Noorukid (9...17 aastat)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI) 43. päev*	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	Serokonversiooni määr (95% CI) 43. päev**	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	Serokonversiooni faktor (95% CI) 43. päeval 1. päeva suhtes***	129 (109...151)	117 (97...142)	67 (51...88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektsiooni määr (95% CI) 43. päev ^o	100% (97...100)	100% (96...100)	100% (96...100)
	Serokonversiooni määr (95% CI) 43. päev ^{oo}	98% (95...100)	100% (96...100)	99% (94...100)
	Serokonversiooni faktor (95% CI) 43. päeval 1. päeva suhtes ^{ooo}	16 (14...18)	15 (13...17)	14 (12...16)

* Seroprotektsioon on määratletud HI tiitrina $\geq 1:40$

** Serokonversioon on määratletud mittetuvastatava tiitrina kuni $\geq 1:40$ või 1. päeva tuvastatava tiitri 4-kordse suurenemisenä

*** HI geomeetriliste keskmiste suhted

^o Seroprotektsioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$

^{oo} Serokonversioon on määratletud SRH pindalana $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuringus osalejatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või SRH pindala olulise (vähemalt 50%) suurenemisenä uuringus osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

^{ooo} SRH geomeetriliste keskmiste suhted

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 osas viitavad seroprotektsiooni määräle 99% (95% CI: 94...100), serokonversiooni määräle vahemikus 97% (95% CI: 91...99) kuni 99% (95% CI: 96...100), ja serokonversiooni faktorile vahemikus 29 (95% CI: 25...35) kuni 50 (95% CI: 44...58).

Uuring V87_30 oli randomiseeritud, vaatlējale pimendatud, mitmekeskuseline uuring H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ja adjuvandi MF59 kuue koostise immunogeensuse mõõtmiseks. Selles uuringus jagati 420 last vanuses 6 kuust kuni 8 aastani vanuse järgi kahte kohorti: 6 kuni 35 kuu vanused (N = 210) ja 3 kuni 8 aasta vanused (N = 210).

Vaktsiini manustati kahe eraldi süstina 3-nädalase vahega. A/turkey/Turkey/1/2005 vastaste antikehade sisaldusi mõõdeti HI ja MN analüüsides kolme nädala möödumisel teisest vaktsineerimisest (43. päev). Allpool on esitatud immunoloogiline vastus heakskiidetud koostisele (7,5 mikrogrammi HA 100% adjuvandiga MF59, 0,5 ml annus) ja uuringu koostisele poole antigeenisialdusega (3,75 mikrogrammi HA 100% MF59 adjuvandiga, 0,5 ml annus).

Koostis	7,5 mikrogrammi HA/ 100% adjuvant MF59		3,75 mikrogrammi HA/ 100% adjuvant MF59	
Vanuserühmad	6 kuni 35 kuud	3 kuni 8 aastat	6 kuni 35 kuud	3 kuni 8 aastat
	N = 31	N = 36	N = 36	N = 33

HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI) * 43. päev	87% (70...96)	86% (71...95)	86% (71...95)	88% (72...97)
	Serokonversiooni määr (95% CI)** 43. päev	87% (70...96)	86% (71...95)	86% (71...95)	88% (72...97)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)** 43. päeval 1. päeva suhtes	24 (14...40)	22 (14...34)	31 (19...51)	20 (13...31)
MN	% tiitriga $\geq 1:40$ (95% CI) 43. päev	100% (89...100)	100% (90...100)	100% (90...100)	100% (89...100)
	Serokonversiooni määr (95% CI)** 43. päev	100% (89...100)	100% (90...100)	100% (90...100)	100% (89...100)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)** 43. päeval 1. päeva suhtes	165 (117...231)	125 (92...171)	214 (156...294)	132 (95...182)

* Seroprotektsiooni määratleti HI tiitriks $\geq 1:40$

** Serokonversiooni määratleti mittetuvastatava tiitriks kuni $\geq 1:40$ või 1. päeva tuvastatava tiitri 4-kordse suurenemisena.

*** Tiitrite geomeetriliste keskmiste suhtes.

Immunogeensuse tulemused Focetria H1N1v-ga (uuring V111_03):

Seroprotektsiooni määr ja serokonversiooni määr mõõdetuna HI-testiga ja serokonversiooni faktorit väljendatud HI geomeetriliste keskmiste suhtarvuna anti-HA antikeha H1N1 suhtes hinnati pärast ühe ja kahe 7,5-mikrogrammise annuse Focetria manustamist 70 lapsel ja täiskasvanul (9 kuni 17 eluaastat), 60 lapsel (3 kuni 8 eluaastat), 58 lapsel (12 kuni 35 elukuud) ja 49 imikul (6 kuni 11 elukuud). Inimravimite komitee immunogeensuse kriteeriumid täiskasvanud (18- kuni 60-aastastel) patsientidel täideti mõlemal juhul, pärast esimest ja teist annust, kõikide eelnimetatud vanuserühmade puhul (nii kogu populatsioonis kui ka alarühmas seronegatiivne algväärtus).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Focliviaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta aktiivsel immuniseerimisel A-gripiviiruse alatüübi H5N1 vastu. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

Foclivia on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

MF59C.1 adjuvanti sisaldavate Foclivia ja sesoonse gripivaktsiini konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesel, põhinedes korduvannustamise toksilisusel, paiksel taluvusel, emaslooma fertiilsusel, reproduktiivtoksisulisel ja arengutoksisulisel (kuni laktatsiooniperioodi lõpuni).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid,
kaaliumkloriid,

kaaliumdivesinikfosfaat,
dinaatriumfosfaatdihüdraat,
magneesiumkloriidheksahüdraat,
kaltsiumkloriidihüdraat,
süstevesi.

Vaktsiini abiaine kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Kül muda lastud vaktsiin tuleb ära visata. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstlis (I tüüpi klaas), suletud kolbkorgiga (bromobutüülkummi). Pakendis 1 või 10, nõelaga või ilma. Nõelata süstlid on varustatud Luer-Lock süsteemiga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist õrnalt loksutada.

Pärast loksutamist näeb Foclivia tavaliselt välja nagu piimjas suspensioon. Enne kasutamist kontrollige suspensiooni visuaalselt. Juhul, kui tekib osakesi ja/või muutub välimus, tuleb vaktsiin ära visata.

Luer-Lock süsteemiga nõelata süstli kasutamisel eemaldage otsakork, pöörates seda vastupäeva. Pärast korgi eemaldamist kinnitage nõel süstlile, pöörates seda päripäeva kuni lukustumiseni. Kui nõel on lukustunud, eemaldage nõelakaitse ja manustage vaktsiin.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 19. oktoober 2009

Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 27. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Foclivia süstesuspensioon

Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvedest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammi** 0,5 ml annuse kohta

* paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades

** väljendavad hemaglutiniini mikrogrammides.

Adjuvant MF59C.1 sisaldab:

Skvaleeni	9,75 milligrammi
Polüsorbaat 80	1,175 milligrammi
Sorbitaantriioleaat	1,175 milligrammi
Naatriumtsitraati	0,66 milligrammi
Sidrunhapet	0,04 milligrammi

Vaktsiin vastab WHO soovitudele ja EL-i otsusele pandeemia korral.

Foclivia võib sisaldada muna- ja kanavalkude jääke, ovalbumiini, kanamütsiinsulfaati, neomütsiinsulfaati, formaldehüüdi, hüdrokortisooni ja tsetüültrimetüülammooniumbromiidi, mida kasutatakse tootmisprotsessis (vt lõik 4.3).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Piimjasvalge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral.

Foclivat tuleb kasutada vastavalt kehtivatele juhiste.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

6 kuu vanused ja vanemad isikud: manustada kaks annust (kumbki 0,5 ml), 21-päevase vahega.

Andmed kuus kuud pärast esimest annust manustatud kolmanda annuse (võimendusannus) kohta on piiratud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Lapsed

Kasutamise kohta lastel vanuses alla 6 kuu andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse intramuskulaarse süstina, eelistatavalt imikutel anterolateraalsesse reielihasesse või vanematel isikutel õlavarre deltalihase piirkonda.

4.3 Vastunäidustused

Varem esinenud anafülaktiline (st eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisosa või jääkide (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiinsulfaat, neomütsiinsulfaat, formaldehüüd, hüdrokortisoon ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid) suhtes.

Kui pandeemia korral on vaja siiski manustada vaktsiini, tuleb kaaluda vaktsiini manustamist isikutele, kellel on anamneesis ülkirjeldatud anafülaktiline reaktsioon, tingimusel, et elustamisvahendid on vajadusel käepärast. Vt lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud koostisosade ja jääkide (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiinsulfaat, neomütsiinsulfaat, formaldehüüd, hüdrokortisoon ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid) suhtes.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral olema kiiresti kättesaadav vastav meditsiiniline abi ja järelevalve.

Kui pandeemiline olukord võimaldab, tuleb palavikuga kulgeva haigusega patsientidel lükata immuniseerimine edasi kuni palaviku taandumiseni.

Nõrgenenud immuunsusega isikud

Immunosupressiivse ravi, geenidefekti, HIV-infektsiooni tõttu või muudel põhjustel nõrgenenud immuunsusega isikutel võib immuunvastus aktiivsele immuniseerimisele olla nõrgem.

Vaktsiini ei tohi mingil juhul manustada intravaskulaarselt ega intradermaalselt. Foclivia subkutaanse manustamise kohta andmed puuduvad. Tervishoiutöötajad peavad kaaluma vaktsiini manustamise kasu ja võimalikke riske isikutel, kes kannatavad trombotsütopeeniat või muu veritsushäire all, mis vastunäidustavad intramuskulaarse injektsiooni, välja arvatud juhul, mil võimalik kasu ületab veritsemise riski.

Gripivastane kaitse

A-gripiviiruse (H5N1) jaoks ei ole immuunsuse ja kaitse vastastikust seost kindlaks tehtud.

Kaitsev immuunvastus ei pruugi tekkida kõikidel vaktsineeritudel.

Täheldatud on mõningast ristreaktiivset immuunsust vaktsiinitüvest erinevatele H5N1 viiruse kladidele. Samas on muude kladide H5N1 tüvede vastase kaitse potentsiaalne ulatus teadmata (vt lõik 5.1).

Olemasolevad ohutuse, immunogeensuse ja tõhususe andmed ei toeta Foclivia ja teiste H5N1 monovalentsete vaktsiinide omavahelist asendatavust.

Kuigi puuduvad andmed Foclivia kasutamise kohta, on teatatud krampidest koos palavikuga ja ilma uuritavatel, keda vaktsineeriti Focliviaga sarnase MF59.1 adjuveeritud H1N1 pandeemilise vaktsiini, Focetriaga.

Enamus palavikuga krampide juhtudest ilmnes lastel. Mõned juhud täheldati uuritavatel, kellel on esinenud epilepsiat. Eriline tähelepanu tuleks pöörata epilepsiat põdevatele isikutele ning raviarst peaks teavitama isikuid (või vanemaid) krampide tekkimise võimalusest (vt lõik 4.8).

Sünkoop (minestamine) võib ilmned pärast vaktsineerimist, või ka enne, psühhogeense vastusena nõelaga süstimisele. Sellega võivad kaasneda mitmed neuroloogilised nähud nagu mööduv nägemishäire, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemete liigutused taastumise ajal. On oluline, et kasutatakse meetmeid vältimaks minestamisest tekkivaid vigastusi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Natrium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab, on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Kaalium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühes annuses, see tähendab, on põhimõtteliselt kaaliumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Foclivia võib manustada koos adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinidega ja immuniseerimissüstid tuleb teha erinevatesse jäsemetesse.

Puuduvad andmed Foclivia koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega peale adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinide. Kui kaalutakse samaaegset vaktsineerimist mõne teise vaktsiiniga, tuleb immuniseerimiseks kasutada erinevaid jäsemeid. Tuleb märkida, et kõrvaltoimed võivad võimenduda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piiratud hulgal andmed, mida koguti naistelt, kes rasestusid Foclivia või sarnaste MF59C.1-ga adjuveeritud pandeemiavaktsiinidega läbi viidud kliiniliste uuringute käigus, olid raseduse ajal vaktsineerimisega seotud riskide tuvastamiseks ebapiisavad.

Samas said 2009 H1N1 pandeemia ajal hetkearvestuse kohaselt üle 90 000 raseda naise vaktsiini Focetria (H1N1 pandeemia vaktsiin, mis on sarnane Foclivia), mis sisaldab Focliviaga samas koguses MF59C.1. Turuletulekujärgsed spontaanselt teatatud kõrvaltoimed ja interventsionaalne uuring ei viita otsestele ega kaudsetele ohtlikele toimetele rasedatel kokkupuutumisel Focetriaga. Lisaks, kaks ulatuslikku jälgivat uuringut, mis teostati ohutuse hindamiseks Focetria kokkupuutumisel rasedusega, ei näidanud mingit tõusu rasedusdiabeedi, preeklampsia, abortide, lapse surnult sündimise, madala sünnikaalu, enneaegse sünnituse, neonataalsete surmade ega kongenitaalsete malformatsioonide tekkeks peaaegu 10000 vaktsineeritud raseda naise ja nende järeltulijate puhul, võrreldes vaktsineerimata kontrolluuritavatega.

Tervishoiutöötajad peavad ametlikke soovitusi arvestades enne rasedatele naistele Foclivia manustamist hindama vaktsineerimisest saadavat kasu ja võimalikke riske.

Imetamine

Foclivia kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal andmed puuduvad. Enne Foclivia manustamist rinnaga toitmise ajal tuleb kaaluda potentsiaalset kasu ja võimalikke riske emale ning imikule.

Fertiilsus

Inimeste fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Emastel küülikutel läbi viidud katsed ei viidanud Foclivia reproduktiivsele ega arengutoksilisusele (vt lõik 5.3). Isasloomadega ei ole fertiilsusuuringuid tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Foclivia ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4.8 mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adjuvandiga MF59C.1 kombineeritud H5N1 vaktsiini (7,5 või 15 mikrogrammi hemagglutiniini (HA)), mis sisaldas tüve A/turkey/Turkey/1/2005 või A/Vietnam/1194/2004, kasutamist hinnati üheksas kliinilises uuringus tervetel täiskasvanutel, milles osales 5055 täiskasvanut, eakat ja last. Uuringus osales 4041 täiskasvanud uuringus osalejat vanuses 18 kuni 60 aastat ja 540 61-aastast või vanemat eakat uuringus osalejat. Laste rühmas oli 214 uuringus osalejat vanuses 6 kuni 35 kuud, 167 uuringus osalejat vanuses 3 kuni 8 aastat ja 93 uuringus osalejat vanuses 9 kuni 17 aastat.

Kokkuvõttes oli ohutusprofiil täiskasvanutel, eakatel ja lastel sarnane

Kliinilistes uuringutes, kus 383 uuringus osalejat said H1N1, H5N3 või H9N2 tüvega vaktsiini adjuvandiga MF59C.1, täheldati H5N1 uuringute profiiliga sarnast ohutusprofiili.

Olenemata antigeeni annusest, antigeeni alatüübist või vanuserühmast oli enamik manustamisjärgsetest paiksetest ja süsteemsetest kõrvaltoimetest lühiajalised, algasid vaktsineerimisele lähedasel ajal ning olid kerge või mõõduka raskusastmega.

Kõigis uuringutes täheldati pärast teist vaktsineerimist üldist suundumust paiksete kõrvaltoimete arvu vähenemisele võrreldes esimese vaktsineerimisega.

Kõrvaltoimete tabel

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 18 kuni 60 aasta vanustel täiskasvanutel olid valu süstekohas (59%), müalgia (34%), peavalu (26%), süstekoha punetus (24%), väsimus (24%), süstekoha kõvastumine (21%), süstekoha paistetus (15%), külmavärinad (13%) ja halb enesetunne (13%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed eakatel uuringus osalejatel (≥ 61 aastat) olid valu süstekohas (35%), müalgia (24%), süstekoha punetus (17%), peavalu (16%), külmavärinad (12%), väsimus (10%) ja halb enesetunne (10%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 3 kuni 17 aasta vanustel lastel ja noorukitel olid valu süstekohas (95%), peavalu (61%), müalgia (60%), väsimus (41%), süstekoha punetus (60%), süstekoha kõvastumine (34%), süstekoha paistetus (34%), halb enesetunne (32%), iiveldus (25%), higistamine (18%), külmavärinad (19%), kõhulahtisus (18%) ja süstekoha ekhümoos (16%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 6 kuni 35 kuu vanustel imikutel ja lastel olid süstekoha punetus (62%), ärrituvus (57%), valulikkus (55%), ebatavaline nutmine (48%), unisus (45%), süstekoha kõvastumine (38%), süstekoha paistetus (37%), söömisharjumuste muutus (36%), kõhulahtisus (34%), palavik (27%), süstekoha ekhümoos (19%), oksendamine (10%), higistamine (10%) ja ebatavaline higistamine (10%).

Kõigi vaktsineerimiste (st esimese, teise või korduvvaktsineerimise) puhul igas vanuses uuringus osalejatelt küsitud ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on loetletud järgmiste MedDRA esinemissageduste ja organsüsteemi klasside põhjal: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Immuunsüsteemi häired				Anafülak sia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söömisharj umuste muutus ¹	Isutus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu			
Seedetrakti häired	Iiveldus ² , kõhulahtisu s ² , oksendamin e ²			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Higistamine ² , ebatavaline higistamine ¹			
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Artralgia	Nõgestõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse süstekohas, valu süstekohas, süstekoha valulikkus ¹ , induratsioo n süstekohas, punetus süstekohas, süstekoha ekhümoos ² , väsimus, külmaväri n/ad/värisemi ne, haiglane enesetunne, unetus ¹ , ärrituvus ¹ , ebatavaline nutmine ¹ , palavik ³	Süstekoha veritsemine		

¹ Esines ainult 6–35 kuu vanustel lastel.

² Esinemissagedus sage täiskasvanutel (18–60 aastat) ja eakatel (≥ 61 aastat)

³ Esinemissagedus väga sage ainult 6 kuu – 8 aasta vanustel lastel. Esinemissagedus sage noorukitel ja täiskasvanutel (9–60 aastat) ja aeg-ajalt eakatel (≥ 61 aastat)

Enamus neist reaktsioonidest kaob tavaliselt 3 päeva jooksul ilma ravita.

Kliinilised uuringud patsientide erirühmades

Patsientide erirühmades esinevaid kõrvaltoimeid hinnati kahes kliinilises uuringus V87_25 ja V87_26, kus osalesid täiskasvanud (18...60-aastased) ja eakad (≥ 61 -aastased) uuritavad, kes olid kas terved, põdesid põhihaigust või immunosupressiivset haigust.

Uuringutes V87_25 ja V87_26 oli H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ohutus tervetel uuritavatel kooskõlas eelnevatest kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmetega. Samas täheldati nõrgenenud immuunsüsteemiga 18- kuni 60-aastastel uuritavatel iivelduse esinemissageduse mõningast suurenemist (13,0%). Lisaks täheldati nii nõrgenenud immuunsüsteemiga kui ka põhihaigust põdevatel täiskasvanud ja eakatel uuritavatel artralgia esinemissageduse suurenemist (kuni 23,3%).

Neis kahes uuringus koguti lisaks veel andmeid järgmiste kõrvaltoimete kohta, mille esinemissagedused kõigi H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 saanud uuritavate hulgas, olenemata vanusest või tervises seisundist, olid järgmised: kõhulahtisus (kuni 11,9%), isutus (kuni 10,9%) ja oksendamine (kuni 1,7%). Mõlemas uuringus teatasid põhihaigust põdevad ja immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad kõhulahtisusest, isutusest ja oksendamisest sagedamini kui terved uuritavad (olenemata vanusest).

Turuletulekujärgne järelevalve

Turuletulekujärgsed kogemused Foclivia kasutamise kohta puuduvad.

Lisaks kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimetele teatati H1N1v (lubatud kasutamiseks 2009. aasta gripipandeemia ajal alates 6 kuu vanusest ning sisaldab sama MF59 adjuvanti ja toodetud sama tootmisprotsessiga kui Foclivia) turuletulekujärgse järelevalve käigus järgmistest kõrvaltoimetest.

Vere ja lümfisüsteemi häired Lümfadenopaatia.

Immuunsüsteemi häired
Allergilised reaktsioonid, anafülaksia, sealhulgas düspnoe, bronhospasm, larüingeaalne ödeem, mis harvadel juhtudel võib šokki põhjustada.

Närvisüsteemi häired
Pearinglus, unisus, sünnikoop, presünnikoop, neuralgia, paresteesia, krampid ja neuriit.

Südame häired
Palpitatsioonid, tahhükardia.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Köha.

Seedetrakti häired
Kõhuvalu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas sügelemine, mittespetsiifiline lööve, angioödeem.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused
Lihaseõrnus, valu jäsemetes.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Asteenia.

Kõikides vanuserühmades kasutatavate sesoonsete adjuveerimata kolmevalentsete vaktsiinide ja sesoonse kolmevalentse, MF59C.1-ga adjuveeritud, alamrühma gripivaktsiini, mis on saanud loa kasutamiseks eakatel üle 65 aasta vanustel isikutel, turuletulekujärgselt on teatatud lisaks järgnevate kõrvaltoimete esinemisest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Trombotsütopeeniat (mõnel juhul on taastuvate vereliistakute arv väiksem kui 5000/mm³).

Närvisüsteemi häired

Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit ja Guillain-Barré sündroom.

Vaskulaarsed häired

Vaskuliit, mis võib olla seotud neerude mööduva haaratusega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Multiformne erüteem.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstitud jäseme ulatuslik turse, mis kestab kauem kui üks nädal, tselluliidilaadne reaktsioon süstekohas (mõned juhud, kus turse, valu ja punetus mõõtmatega üle 10 cm kestis üle ühe nädala).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiin sisaldab gripiviiruse antigeene, mis erinevad praegusel ajal ringlevatest gripiviirustest. Neid antigeene võib pidada “uuteks” antigeenideks ja need jälgendavad olukorda, kus vaktsineeritav populatsioon on antigeeniga kokkupuutumata (immunoloogiliselt naiivne). Pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiiniga saadud andmed kinnitavad vaktsineerimisstrateegiat, mida tõenäoliselt tuleb kasutada pandeemiavaktsiini korral: pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiinidega saadud andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta on pandeemiavaktsiinide puhul olulised.

Immuunvastus MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiinile, mis sisaldab tüve A/Vietnam/1194/2004 või tüve A/turkey/Turkey/1/2005.

Täiskasvanud (18...60 aastat)

II faasi kliiniline uuring (V87P1) viidi läbi MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, 312-l tervel täiskasvanul. 156-le tervele täiskasvanule manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust vaktsiini, mis sisaldasid 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini (HA) annuse kohta. Immunogeensust hinnati 149 uuritava.

III faasi kliinilises uuringus (V87P13) osales 2693 täiskasvanut, kellest 2566-le manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogrammi HA annuse kohta. Immunogeensust hinnati 197 uuritaval.

Kolmandas kliinilises uuringus (V87P11) manustati 194 täiskasvanule kolmenädalaste vahedega kaks annust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogrammi HA annuse kohta. Immunogeensust hinnati 182 uuritaval.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le täiskasvanutel, määratuna ühekordse radiaalse hemolüüsi (*Single Radial Haemolysis* SRH) testide põhjal, olid järgmised:

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=149	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=197	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päeva pärast 2. annust N=182
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	85% (79...91)	91% (87...95)	91% (85...94)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	85% (78...90)	78% (72...84)	85% (79...90)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	7,74 (6,6...9,07)	4,03 (3,54...4,59)	6 (5,2...6,93)

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=69	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=128	-
Baasserostaatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	87% (77...94)	94% (88...97)	-
Serokonversiooni määr (95% CI)**	87% (77...94)	73% (65...81)	-
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	8,87 (7,09...11)	2,71 (2,38...3,08)	-

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH geomeetriliste keskmiste suhe (*geometric mean ratios*, GMR-id)

Mikroneutralisatsiooni (MN) tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes (uuringud V87P1 ja V87P13) viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 67% (60...74) kuni 85% (78...90) ja serokonversiooni määrale vahemikus 65% (58...72) kuni 83% (77...89). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testidega saadud tulemustega.

Uuringust V87P11 saadud MN tulemused homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 85% (79...90) ja serokonversiooni määrale 93% (89...96). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testiga saadud tulemustega.

Esmavaktsineerimisele järgnevat antikehade püsivust hinnati hemaglutiniini inhibeerimise (HI-), SRH- ja MN-testidega. Võrreldes antikehade tasemega, mis saadi 43. päeval pärast esmaste süstide teostamist, vähenesid antikehade tasemed 202. päevaks 1/5 kuni 1/2 võrra.

Eakad (> 61 aastat)

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes MF59C.1-ga adjuveeritud vaktsiinile H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) üle 61-aastastel uuritavatel (piiratud arv osalejaid oli vanuses üle 70 aasta, N = 123), määratuna kahes kliinilises uuringus läbi viidud SRH-testide põhjal, olid järgmised:

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=84 ^a	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=210 ^b	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päeva pärast 2. annust N=132 ^c
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	80% (70...88)	82% (76...87)	82% (74...88)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	70% (59...80)	63% (56...69)	70% (61...77)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	4,96 (3,87...6,37)	2,9 (2,53...3,31)	3,97 (3,36...4,69)

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=66	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=143
Baasserostaatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	82% (70...90)	82% (75...88)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	82% (70...90)	54% (45...62)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	8,58 (6,57...11)	1,91 (1,72...2,12)

^a Vanus 62...88 aastat; ^b vanus 61...68 aastat; ^c vanus 61...89 aastat

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH GMR-id

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes (uuritud V87P1 ja V87P13) viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 57% (50...64) kuni 79% (68...87) ja serokonversiooni määrale vahemikus 55% (48...62) kuni 58% (47...69). Sarnaselt SRH tulemustele, näitasid ka MN tulemused eelvaktsineerimistele järgnevat tugevat immuunvastust eakate isikute populatsioonis.

Uuringul V87P11 saadud MN tulemused homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 68% (59...75) ja serokonversiooni määrale 81% (74...87). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testiga saadud tulemustega.

Esmasele vaktsineerimisele järgnevat antikehade püsivust selles populatsioonis hinnati HI-, SRH- ja MN-testidega, mille kohaselt langes antikehade tase 202. päeval 1/2 kuni 1/5-ni vaktsineerimisjärgsest tasemest, võrreldes HI-, SRH- ja MN-testidega hinnatud esmase vaktsineerimise järgse 43. päeva tasemega. Kuni 50% (N = 33) eakatest (vanus 62...88 aastat) uuringus osalejatest, keda vaktsineeriti uuringus V87P1 MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, saavutas kuuendal kuul seroprotektsiooni.

Kolmas annus (võimendusannus) H5N1 vaktsiin kombineerituna MF59C.1-ga manustati kuus kuud pärast esmast vaktsineerimist. Tulemused on määratud SRH põhjal.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le, määratuna SRH-testide põhjal, olid järgmised:

	Uuring V87P1 Täiskasvanud A/Vietnam/1194/2004 võimendusannus pärast 2. annust	Uuring V87P2 Täiskasvanud A/Vietnam/1194/2004 võimendusannus pärast 2. annust	Uuring V87P1 Eakad A/Vietnam/1194/2004 võimendusannus pärast 2. annust
SRH	N=71	N = 13	N=38
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	89% (79...95)	85% (55...98)	84% (69...94)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	83% (72...91)	69% (39...91)	63% (46...78)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	5,96 (4,72...7,53)	2,49 (1,56...3,98)	5,15 (3,46...7,66)

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

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-id

• Toetavad uuringud täiskasvanute ja eakate populatsioonis

Kahes annuse leidmise uuringus said 80 täiskasvanut adjuveeritud pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiini (H5N3 või H9N2). Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H5N3 (A/part/Singapur/97) tüve kolmes erinevas annuses (7,5; 15 ja 30 mikrogrammi HA annuse kohta).

Seerumiproove analüüsiti originaalse H5N3 suhtes ja ka rea H5N1 isolaatide suhtes.

SRH-testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5-mikrogrammise annuse süstimist saavutas 100% isikutest seroprotektsiooni ja serokonversioon tekkis 100%-l isikutest. Leiti, et ka adjuveeritud vaktsiin tekitab antikehi, mis andsid ristkaitse aastatel 2003 ja 2004 isoleeritud H5N1 tüvede suhtes, millel on mõningane antigeenne nihe võrreldes originaaltüvedega.

Neljanädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H9N2 (A/kana/Hong Kong/G9/97) tüve 4-s erinevas annuses (3,75; 7,5; 15 ja 30 mikrogrammi HA annuse kohta). HI-testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5-mikrogrammise annuse süstimist saavutas 92% isikutest seroprotektsiooni ja 75%-l isikutest tekkis serokonversioon.

Ristreaktiivsus

*H5N1 A/Vietnam/1194/2004 poolt esile kutsutud ristreaktiivne immuunvastus
A/turkey/Turkey/1/2005-le ja A/Indonesia/5/2005-le*

Täiskasvanud (18...60-aastased)

Nii teise kui kolmanda vaktsiini järgselt täheldati mõningast heteroloogset immuunvastust A/turkey/Turkey/1/2005-le (NIBRG23; klaad 2.2.1) ja A/Indonesia/5/2005-le (klaad 2.1), viidates 1. klaadi vaktsiinide ristreaktiivsusele 2. klaadi tüvede vastu.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le pärast teist annust täiskasvanutel vanuses 18...60 aastat, määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

	Anti-HA-antikeha	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 70	Uuring V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 60	Uuring V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 30	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 197
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	70% (58...80)	65% (52...77)	90% (73...98)	59% (52...66)
	Serokonversiooni määr (95% CI)**	NA†	65% (52...77)	86% (68...96)	49% (42...56)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)***	NA†	4,51 (3,63...5,61)	7,67 (6,09...9,67)	2,37 (2,1...2,67)
		N = 60	N = 60	N = 30	N = 197
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI)°	36% (25...49)	28% (17...41)	24% (10...44)	23% (18...30)
	Serokonversiooni määr (95% CI)°	NA†	28% (17...41)	21% (8...40)	19% (14...25)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)°°	NA†	2,3 (1,67...3,16)	1,98 (1,22...3,21)	1,92 (1,64...2,25)

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

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-id

† Uuringus V87P1: algväärtust ei testitud

° määratud HI-testiga ≥ 40

°° HI GMR-id

Ülalolevas tabelis toodud kliiniliste uuringute V87P12, V87P3 ja V87P13 MN tulemused A/turkey/Turkey/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrade vahemikus 10% (2...27) kuni 39% (32...46) ja serokonversiooni määrade vahemikus 10% (2...27) kuni 36% (29...43). A/turkey/Turkey/2005 MN-testi tulemuse põhjal jäi GMR vahemikku 1,59 kuni 2,95.

Eakad (≥ 61 -aastased)

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/05-le pärast teist annust eakatel uuritavatel (≥ 61 -aastased), määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

	Anti-HA antikeha	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 37	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 207
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	57% (39...73)	20% (18...23)
	Serokonversiooni määr (95% CI)*	NA***	48% (41...55)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)**	NA***	1,74 (1,57...1,94)
		N = 36	N = 208
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI)°	36%(21...54)	25% (19...32)
	Serokonversiooni määr (95% CI)°	NA***	19% (14...25)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)°°	NA***	1,79 (1,56...2,06)

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

** SRH GMR-id

- ° määratud HI-testiga ≥ 40
- °° HI GMR-id
- *** Uuringus V87P1: algväärtust ei testitud

Ülalolevas tabelis toodud kliiniliste uuringute MN tulemused A/turkey/Turkey/05 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 11% (3...25) (uuring V87P1) kuni 30% (24...37) (uuring V87P13) ja serokonversiooni määrale 25% (19...31) (uuring V87P13). Uuringus V87P13 oli A/turkey/Turkey/05 MN-testi tulemuse põhjal GMR 2,01 (1,78...2,26).

A/turkey/Turkey/1/2005 poolt esile kutsutud ristreaktiivne immuunvastus A/Indonesia/5/2005-le ja A/Vietnam/1194/2004-le

Uuringus V87P11 täheldati teise vaktsiini järgselt mõningast heteroloogset immuunvastust A/Indonesia/5/2005-le (klaad 2.1), viidates 2.1 klaadi vaktsiinide ristreaktiivsusele 2.2.1 klaadi tüvede vastu.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Indonesia/5/2005-le ja A/Vietnam/1194/2004-le pärast teist annust täiskasvanutel (18...60 aastat) ja eakatel (≥ 61 aastat), määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

Anti-HA antikeha		V87P11 täiskasvanud (18...60 aastat) N = 182		V87P11 eakad (≥ 61 ...89 aastat) N = 132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	83 (77...88)	62 (54...69)	61 (52...69)	45 (37...54)
	Serokonversiooni määr (95% CI)*	79 (72...85)	60 (53...68)	64 (56...73)	44 (35...53)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)**	6,24 (5,44...7,16)	4,45 (3,85...5,14)	3,87 (3,31...4,53)	3,03 (2,56...3,58)
		N = 194		N = 148	
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI)°	50 (43...57)	47 (40...55)	34 (26...42)	39 (31...48)
	Serokonversiooni määr (95% CI)°	49 (42...56)	44 (37...51)	32 (25...41)	34 (26...42)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)°°	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 kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik
- * Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²
- ** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)
- *** SRH GMR-id
- ° määratud HI-testiga ≥ 40
- °° HI GMR-id

MN tulemused A/Indonesia/5/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 38% (31...45) täiskasvanutel (18...60 aastat) ja 14% (8...20) eakatel (≥ 61 aastat); serokonversiooni määrale 58% (50...65) täiskasvanutel ja 30% (23...38) eakatel. GMR oli 4,67 (3,95...5,56) täiskasvanutel ja 2,19 (1,86...2,58) eakatel.

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 10% (6...16) täiskasvanutel (18...60 aastat) ja 6% (3...11) eakatel (≥ 61 aastat); serokonversiooni määrale 19% (13...25) täiskasvanutel ja 7% (4...13) eakatel. GMR oli 1,86 (1,63...2,12) täiskasvanutel ja 1,33 (1,17...1,51) eakatel.

Pikaajalise korduvvaktsiini immuunmälu

Ühekordne vaktsineerimine MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, kutsus esile kõrge ja kiire seroloogilise vastuse isikutel, keda oli 6 kuni 8 aastat varem vaktsineeritud kahe annuse teistsuguse vaktsiiniga, millel oli sama formulatsioon, kuid erinev tüvi, H5N3.

I faasi kliinilises uuringus (V87P3) manustati kaks korduvannust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, täiskasvanutele vanuses 18 kuni 65 aastat, keda 6 kuni 8 aastat varem oli eelnevalt vaktsineeritud kahe annuse MF59-ga adjuveeritud H5N3 vaktsiiniga A/Duck/Singapore/97. Esimese annuse järgsed SRH-testi põhjal määratud tulemused, mis matkivad pandeemiaeelset eelnevat vaktsineerimist koos ühekordse heteroloogse korduvvaktsiini annusega, näitasid 100% seroprotektsiooni ja serokonversiooni määrasid (74...100) ja SRH pindala 18-kordset suurenemist (GMR).

Erinevad vaktsineerimisgraafikud

Kliinilistes uuringutes, kus 240 uuritava vanuses 18...60 aastat hinnati nelja erinevat vaktsineerimisgraafikut, ja kus teine annus manustati kas 1, 2, 3 või 6 nädalat pärast MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, esimese annuse manustamist, saavutati kõigis vaktsiinigraafiku rühmades kolm nädalat pärast 2. vaktsineerimist suured (SRH-testi põhjal määratud) antikeha tiitrid. SRH seroprotektsiooni määrad jäid vahemikku 86...98%, serokonversiooni määrad vahemikku 64...90% ja GMR vahemikku 2,92...4,57. Immuunvastus oli nõrgem rühmas, kus teine annus manustati üks nädal hiljem ja tugevam rühmas, kus manustamisintervallid olid pikemad.

Põhihaigust põdevate või immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 immunogeensust täiskasvanud (18...60-aastastel) ja eakatel (≥ 61 -aastastel) uuritavatel, kes põdesid põhihaigust (uuring V87_25) või kellel oli immunosupressiivne haigusseisund (peamiselt HIV-infektsiooniga uuritavad) (uuring V87_26), võrreldi tervete täiskasvanute (18...60-aastaste) ja eakatega (≥ 61 -aastastega) kahes randomiseeritud kontrollrühmadega III faasi kliinilises uuringus (võrdlusravim oli hooajaline kolmevalentne inaktiveeritud, MF59-adjuveeritud alamrühma gripivaktsiin, mis oli saanud kasutusloa eakatel uuritavatel vanuses 65 aastat ja vanemad). Uuringutes V87_25 ja V87_26 oli vastavalt 96 ja 67 osalejat üle 70-aastased. Mõlemas uuringus olid H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 immunogeensuse näitajateks nii esimese kui ka teise annuse järgselt HI, SRH ja MN testid.

Keskmine geomeetriline pindala*, seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le, määratuna SRH ja HI põhjal 21 päeva pärast teist annust, olid järgmised.

Uuring V87 25				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (19...60-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...79-aastased) ^a
Anti-HA- antikeha (SRH)	Haigusseisunditeg a N = 140	Terved N = 57	Haigusseisunditeg a N = 143	Terved N = 57
Geomeetriline keskmine pindala (95% CI)*	31,07 (27,43...35,19)	58,02 (48,74...69,06)	29,34 (26,07...33,01)	27,78 (22,57...34,18)
Seroprotektsioo ni määr (95% CI)*	65,00 (56,5...72,9)	89,47 (78,5...96)	58,74 (50,2...66,9)	57,89 (44,1...70,9)
Serokonversioo ni määr (95% CI)*	72,86 (64,7...80)	98,25 (90,6...99,96)	64,34 (55,9...72,2)	66,67 (52,9...78,6)
Serokonversioo ni faktor (95% CI)**	3,33 (2,94...3,77)	6,58 (5,53...7,83)	2,37 (2,10...2,66)	2,96 (2,41...3,64)
Uuring V87 26				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (18...59-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...91-aastased) ^a
Anti-HA- antikeha (SRH)	Nõrgenenud immuunsüsteemig a N = 143	Terved N = 57	Nõrgenenud immuunsüsteemig a N = 139	Terved N = 62
Geomeetriline keskmine pindala (95% CI)*	26,50 (22,49...31,22)	48,58 (40,01...58,99)	26,85 (23,01...31,33)	23,91 (18,89...30,26)
Seroprotektsioo ni määr (95% CI)*	60,84 (52,3...68,9)	87,72 (76,3...94,9)	58,99 (50,3...67,3)	53,23 (40,1...66)
Serokonversioo ni määr (95% CI)*	61,54 (53...69,5)	89,47 (78,5...96)	64,75 (56,2...72,7)	56,45 (43,3...69)
Serokonversioo ni faktor (95% CI)**	3,16 (2,69...3,73)	7,10 (5,85...8,62)	3,15 (2,70...3,68)	2,83 (2,24...3,58)

^a kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

* määratud SRH-testiga: seroprotektsioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonversioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kelle ravieelne SRH pindala oli $\leq 4 \text{ mm}^2$ või vähemalt 50% suurenemine SRH pindalas osalejatel, kelle ravieelne SRH pindala oli $> 4 \text{ mm}^2$.

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Kahe kliinilise uuringu HI tulemused olid väärtustelt halvemad kui eelnevates uuringutes.

Homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 vastase serokonversiooni määrad olid tervetel täiskasvanutel vahemikus 37,50% kuni 43,10% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel täiskasvanutel vahemikus 19,18% kuni 26,47%; tervetel eakatel olid serokonversiooni määrad vahemikus 21,43% kuni 30,65% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel eakatel vahemikus 24,49% kuni 27,86%. Mõlemas uuringus täheldati seroprotektsiooni määrade hindamisel sarnaseid tulemusi.

Homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 MN tulemuste põhjal on seroprotektsiooni määr tervetel täiskasvanutel 66,67% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel täiskasvanutel

vahemikus 33,57% kuni 54,14%; tervetel eakatel olid serokonversiooni määrad vahemikus 24,39% kuni 29,03% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel eakatel 31,65% kuni 39,42%. Mõlemas uuringus täheldati seroproteksiooni määrade hindamisel sarnaseid tulemusi.

Nii uuringus V87_25 kui ka uuringus V87_26 näitab antikehade arvu vähenemine (HI, SRH ja MN testide andmeil) ning seroproteksiooni määrade vähenemine täiskasvanutel ja eakatel (≥ 61 -aastased) uuritavatel, kes põdesid põhihaigust või kellel olid immunosupressiivsed haigusseisundid, et H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei pruugi neil esile kutsuda samal tasemel kaitset A/H5N1 tüve vastu kui tervetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4). Nende uuringute immunogeensused mõnede haigustega, eriti neerukahjustuse ja perifeerse kardiovaskulaarse haigusega, ja immunosupressiivsete haigusseisunditega, eriti implantaatidega ja vähiravi saavatel uuritavatel, on piiratud. Neis uuringutes täheldati väiksemat antikehade sisaldust ja seroproteksiooni määrade vähenemist homologse H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes ka tervetel eakatel võrreldes tervete täiskasvanutega, ehkki eelnevates uuringutes kinnitati piisav H5N1 tüvede vastane immuunvastus (teavet eakate kohta vt eespool).

Lapsed

aH5N1 immunogeensust lastel hinnati uuringutes V87P6 ja V87_30.

Uuring V87P6 viidi läbi H5N1 A/Vietnam/1194/2004 vaktsiiniga, mis oli kombineeritud adjuvandiga MF59C.1, 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust 7,5 mikrogrammi ning 12 kuud pärast esimest annust manustati kolmas annus. Pärast 3 nädala möödumist teisest vaktsineerimisest (43. päev) saavutasid kõik vanusegrupid (st lapsed vanuses 6 kuni 35 kuud, 3 kuni 8 aastat ja 9 kuni 17 aastat) kõrge antikehade taseme A/Vietnam/1194/2004-le, nagu on ära toodud SRH- ja HI-testide põhjal allolevas tabelis.

		Lapsed (6...35 kuud)	Lapsed (3...8 aastat)	Noorukid (9...17 aastat)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroproteksiooni määr (95% CI) 43. päev*	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	Serokonversiooni määr (95% CI) 43. päev**	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	Serokonversiooni faktor (95% CI) 43. päevast 1. päevani***	129 (109...151)	117 (97...142)	67 (51...88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroproteksiooni määr (95% CI) 43. päev ^o	100% (97...100)	100% (96...100)	100% (96...100)
	Serokonversiooni määr (95% CI) 43. päev ^{oo}	98% (95...100)	100% (96...100)	99% (94...100)
	Serokonversiooni faktor (95% CI) 43. päevast 1. päevani ^{ooo}	16 (14...18)	15 (13...17)	14 (12...16)

* Seroproteksioon on määratletud HI tiitrina $\geq 1:40$

** Serokonversioon on määratletud mittetuvastatava tiitrina kuni $\geq 1:40$ või 1. päeva tuvastatava tiitri 4-kordse suurenemisena

*** HI geomeetriliste keskmiste suhted

^o Seroproteksioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$

^{oo} Serokonversioon on määratletud SRH pindalana $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuringus osalejatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või SRH pindala olulise (vähemalt 50%) suurenemisena uuringus osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

^{ooo} SRH geomeetriliste keskmiste suhted

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 osas viitavad seroproteksiooni määrale 99% (95% CI: 94...100), serokonversiooni määrale vahemikus 97% (95% CI: 91...99) kuni 99% (95% CI: 96...100), ja serokonversiooni faktorile vahemikus 29 (95% CI: 25...35) kuni 50 (95% CI: 44...58).

Uuring V87_30 oli randomiseeritud, vaatlajale pimendatud, mitmekeskuseline uuring H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ja adjuvandi MF59 kuue koostise immunogeensuse mõõtmiseks. Selles uuringus jagati 420 last vanuses 6 kuust kuni 8 aastani vanuse järgi kahte kohorti: 6 kuni 35 kuu vanused (N = 210) ja 3 kuni 8 aasta vanused (N = 210).

Vaktsiini manustati kahe eraldi süstina 3-nädalase vahega. A/turkey/Turkey/1/2005 vastaste antikehade sisaldusi mõõdeti HI ja MN analüüsides kolme nädala möödumisel teisest vaktsineerimisest (43. päev). Allpool on esitatud immunoloogiline vastus heakskiidetud koostisele (7,5 mikrogrammi HA 100% adjuvandiga MF59, 0,5 ml annus) ja uuringu koostisele poole antigeenisaldusega (3,75 mikrogrammi HA 100% MF59 adjuvandiga, 0,5 ml annus).

Koostis		7,5 mikrogrammi HA/ 100% adjuvant MF59		3,75 mikrogrammi HA/ 100% adjuvant MF59	
Vanuserühmad		6 kuni 35 kuud	3 kuni 8 aastat	6 kuni 35 kuud	3 kuni 8 aastat
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI) * 43. päev	87% (70...96)	86% (71...95)	86% (71...95)	88% (72...97)
	Serokonversiooni määr (95% CI)** 43. päev	87% (70...96)	86% (71...95)	86% (71...95)	88% (72...97)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)*** 43. päeval 1. päeva suhtes	24 (14...40)	22 (14...34)	31 (19...51)	20 (13...31)
MN	% tiitriga $\geq 1:40$ (95% CI) 43. päev	100% (89...100)	100% (90...100)	100% (90...100)	100% (89...100)
	Serokonversiooni määr (95% CI)** 43. päev	100% (89...100)	100% (90...100)	100% (90...100)	100% (89...100)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)*** 43. päeval 1. päeva suhtes	165 (117...231)	125 (92...171)	214 (156...294)	132 (95...182)

* Seroprotektsiooni määratleti HI tiitriks $\geq 1:40$

** Serokonversiooni määratleti mittetuvastatava tiitriks kuni $\geq 1:40$ või 1. päeva tuvastatava tiitri 4-kordse suurenemisena.

*** Tiitrite geomeetriliste keskmiste suhted.

Immunogeensuse tulemused Focetria H1N1v-ga (uuring V111_03):

Seroprotektsiooni määra ja serokonversiooni määra mõõdetuna HI-testiga ja serokonversiooni faktorit väljendatud HI geomeetriliste keskmiste suhtarvuna anti-HA antikeha H1N1 suhtes hinnati pärast ühe ja kahe 7,5-mikrogrammise annuse Focetria manustamist 70 lapsel ja täiskasvanul (9 kuni 17 eluaastat), 60 lapsel (3 kuni 8 eluaastat), 58 lapsel (12 kuni 35 elukuud) ja 49 imikul (6 kuni 11 elukuud). Inimravimite komitee immunogeensuse kriteeriumid täiskasvanud (18- kuni 60-aastastel) patsientidel täideti mõlemal juhul, pärast esimest ja teist annust, kõikide eelnimetatud vanuserühmade puhul (nii kogu populatsioonis kui ka alarühmas seronegatiivne algväärtus).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Focliviaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta aktiivsel immuniseerimisel A-gripiviiruse alatüübi H5N1 vastu. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

Foclivia on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

MF59C.1 adjuvanti sisaldavate Foclivia ja sesoonse gripivaktsiini konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesel, põhinedes korduvannustamise toksilisusel, paiksel taluvusel, emaslooma fertiilsusel, reproduktiivtoksisulisel ja arengutoksisulisel (kuni laktatsiooniperioodi lõpuni).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid,
kaaliumkloriid,
kaaliumdivesinikfosfaat,
dinaatriumfosfaatdihüdraat,
magneesiumkloriidheksahüdraat,
kaltsiumkloriididihüdraat,
süstevesi.

Vaktsiini abiaine kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Kül muda lastud vaktsiin tuleb ära visata. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml üheannuselises viaalis (I tüüpi klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi). Pakendis 10. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist õrnalt loksutada.

Pärast loksutamist näeb Foclivia tavaliselt välja nagu piimjas suspensioon.

Enne kasutamist kontrollige suspensiooni visuaalselt. Juhul, kui tekib osakesi ja/või muutub välimus, tuleb vaktsiin ära visata.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/577/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19. oktoober 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Foclivia süstesuspensioon mitmeannuselises viaalis
Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeen, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas)* tüvedest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogrammi** 0,5 ml annuse kohta

* paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades

** väljendavad hemaglutiniini mikrogrammides.

Adjuvant MF59C.1 sisaldab:

Skvaleeni	9,75 milligrammi
Polüsorbaat 80	1,175 milligrammi
Sorbitaantriioleaat	1,175 milligrammi
Natriumtsitraat	0,66 milligrammi
Sidrunhapet	0,04 milligrammi

Abiained:

Tiomersaal	0,05 milligrammi
------------	------------------

Mitmeannuseline viaal. Annuste arvu kohta viaalis vaata lõik 6.5.

Vaktsiin vastab WHO soovitudele ja EL-i otsusele pandeemia korral.

Foclivia võib sisaldada muna- ja kanavalkude jääke, ovalbumiini, kanamütsiinsulfaati, neomütsiinsulfaati, formaldehüüdi, hüdrokortisooni ja tsetüültrimetüülammooniumbromiidi, mida kasutatakse tootmisprotsessis (vt lõik 4.3).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.
Piimjasvalge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi profülaktika ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral.
Foclivat tuleb kasutada vastavalt kehtivatele juhiste.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

6 kuu vanused ja vanemad isikud: manustada kaks annust (kumbki 0,5 ml), 21-päevase vahega.

Andmed kuus kuud pärast esimest annust manustatud kolmanda annuse (võimendusannus) kohta on piiratud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Lapsed

Kasutamise kohta lastel vanuses alla 6 kuu andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse intramuskulaarse süstina, eelistatavalt imikutel anterolateraalssesse reielihasesse või vanematel isikutel õlavarre deltalihasse piirkonda.

4.3 Vastunäidustused

Varem esinenud anafülatiline (st eluohtlik) reaktsioon vaktsiini ükskõik millise koostisosa või jääkide (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiinsulfaat, neomütsiinsulfaat, formaldehüüd, hüdrokortisoon ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid) suhtes.

Kui pandeemia korral on vaja siiski manustada vaktsiini, tuleb kaaluda vaktsiini manustamist isikutele, kellel on anamneesis ülalkirjeldatud anafülatiline reaktsioon, tingimusel, et elustamisvahendid on vajadusel käepärast. Vt lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada isikutele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud koostisosade, tiomersaali ja jääkide (muna- ja kanavalgud, ovalbumiin, kanamütsiinsulfaat, neomütsiinsulfaat, formaldehüüd, hüdrokortisoon ja tsetüültrimetüülammooniumbromiid) suhtes.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülatilise reaktsiooni korral olema kiiresti kättesaadav vastav meditsiiniline abi ja järelevalve.

Kui pandeemiline olukord võimaldab, tuleb palavikuga kulgeva haigusega patsientidel lükata immuniseerimine edasi kuni palaviku taandumiseni.

Nõrgenenud immuunsusega isikud

Immunosupressiivse ravi, geenidefekti, HIV-infektsiooni tõttu või muudel põhjustel nõrgenenud immuunsusega isikutel võib immuunvastus aktiivsele immuniseerimisele olla nõrgem.

Vaktsiini ei tohi mingil juhul manustada intravaskulaarselt ega intradermaalselt. Foclivia subkutaanse manustamise kohta andmed puuduvad. Tervishoiutöötajad peavad kaaluma vaktsiini manustamise kasu ja võimalikke riske isikutel, kes kannatavad trombotsütopeeniat või muu veritsushäire all, mis vastunäidustavad intramuskulaarse injektsiooni, välja arvatud juhul, mil võimalik kasu ületab veritsemise riski.

Gripivastane kaitse

A-gripiviiruse (H5N1) jaoks ei ole immuunsuse ja kaitse vastastikust seost kindlaks tehtud.

Kaitsev immuunvastus ei pruugi tekkida kõikidel vaktsineeritudel.

Täheldatud on mõningast ristreaktiivset immuunsust vaktsiinitüvest erinevatele H5N1 viiruse klaadidele. Samas on muude klaadide H5N1 tüvede vastase kaitse potentsiaalne ulatus teadmata (vt lõik 5.1).

Olemasolevad ohutuse, immunogeensuse ja tõhususe andmed ei toeta Foclivia ja teiste H5N1 monovalentsete vaktsiinide omavahelist asendatavust.

Kuigi puuduvad andmed Foclivia kasutamise kohta, on teatatud krampidest koos palavikuga ja ilma uuritavatel, keda vaktsineeriti Focliviaga sarnase MF59.1 adjuveeritud H1N1 pandeemilise vaktsiini, Focetriaga.

Enamus palavikuga krampide juhtudest ilmnes lastel. Mõned juhud täheldati uuritavatel, kellel on esinenud epilepsiat. Eriline tähelepanu tuleks pöörata epilepsiat põdevatele isikutele ning raviarst peaks teavitama isikuid (või vanemaid) krampide tekkimise võimalusest (vt lõik 4.8).

Sünkoop (minestamine) võib ilmned pärast vaktsineerimist, või ka enne, psühhogeense vastusena nõelaga süstimisele. Sellega võivad kaasneda mitmed neuroloogilised nähud nagu mööduv nägemishäire, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemete liigutused taastumise ajal. On oluline, et kasutatakse meetmeid vältimaks minestamisest tekkivaid vigastusi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Natrium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab, on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Kaalium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühes annuses, see tähendab, on põhimõtteliselt kaaliumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Foclivat võib manustada koos adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinidega ja immuniseerimissüstid tuleb teha erinevatesse jäsemetesse.

Puuduvad andmed Foclivia koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega peale adjuveerimata sesoonse gripiviiruse vaktsiinide. Kui kaalutakse samaaegset vaktsineerimist mõne teise vaktsiiniga, tuleb immuniseerimiseks kasutada erinevaid jäsemeid. Tuleb märkida, et kõrvaltoimed võivad võimenduda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piiratud hulgal andmed, mida koguti naistelt, kes rasestusid Foclivia või sarnaste MF59C.1-ga adjuveeritud pandeemiavaktsiinidega läbi viidud kliiniliste uuringute käigus, olid raseduse ajal vaktsineerimiseks seotud riskide tuvastamiseks ebapiisavad.

Samas said 2009 H1N1 pandeemia ajal hetkearvestuse kohaselt üle 90 000 raseda naise vaktsiini Focetria (H1N1 pandeemia vaktsiin, mis on sarnane Focliviale), mis sisaldab Focliviaga samas koguses MF59C.1. Turuletulekujärgsed spontaanselt teatatud kõrvaltoimed ja interventsionaalne uuring ei viita otsestele ega kaudsetele ohtlikele toimetele rasedatel kokkupuutumisel Focetriaga. Lisaks, kaks ulatuslikku jälgivat uuringut, mis teostati ohutuse hindamiseks Focetria kokkupuutumisel rasedusega, ei näidanud mingit tõusu rasedusdiabeedi, preeklampsia, abortide, lapse surnult sündimise, madala sünnikaalu, enneaegse sünnituse, neonataalsete surmade ega kongenitaalsete malformatsioonide tekkeks peaaegu 10000 vaktsineeritud raseda naise ja nende järeltulijate puhul, võrreldes vaktsineerimata kontrolluuritavatega.

Tervishoiutöötajad peavad ametlikke soovitusi arvestades enne rasedatele naistele Foclivia manustamist hindama vaktsineerimisest saadavat kasu ja võimalikke riske.

Imetamine

Foclivia kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal andmed puuduvad. Enne Foclivia manustamist rinnaga toitmise ajal tuleb kaaluda potentsiaalset kasu ja võimalikke riske emale ning imikule.

Fertiilsus

Inimeste fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Emastel küülikutel läbi viidud katsed ei viidanud Foclivia reproduktiivsele ega arengutoksilisusele (vt lõik 5.3). Isasloomadega ei ole fertiilsusuuringuid tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Foclivia ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõned lõigus 4.8 mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet ajutiselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Adjuvandiga MF59C.1 kombineeritud H5N1 vaktsiini (7,5 või 15 mikrogrammi hemaglutiniini (HA)), mis sisaldas tüve A/turkey/Turkey/1/2005 või A/Vietnam/1194/2004, kasutamist hinnati üheksas kliinilises uuringus tervetel täiskasvanutel, milles osales 5055 täiskasvanut, eakat ja last. Uuringus osales 4041 täiskasvanut uuringus osalejat vanuses 18 kuni 60 aastat ja 540 61-aastast või vanemat eakat uuringus osalejat. Laste rühmas oli 214 uuringus osalejat vanuses 6 kuni 35 kuud, 167 uuringus osalejat vanuses 3 kuni 8 aastat ja 93 uuringus osalejat vanuses 9 kuni 17 aastat.

Kokkuvõttes oli ohutusprofiil täiskasvanutel, eakatel ja lastel sarnane.

Kliinilistes uuringutes, kus 383 uuringus osalejat said H1N1, H5N3 või H9N2 tüvega vaktsiini adjuvandiga MF59C.1, täheldati H5N1 uuringute profiiliga sarnast ohutusprofiili.

Olenemata antigeeni annusest, antigeeni alatüübist või vanuserühmast oli enamik manustamisjärgsetest paiksetest ja süsteemsetest kõrvaltoimetest lühiajalised, algasid vaktsineerimisele lähedasel ajal ning olid kerge või mõõduka raskusastmega.

Kõigis uuringutes täheldati pärast teist vaktsineerimist üldist suundumust paiksete kõrvaltoimete arvu vähenemisele võrreldes esimese vaktsineerimisega.

Kõrvaltoimete tabel

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 18 kuni 60 aasta vanustel täiskasvanutel olid valu süstekohas (59%), müalgia (34%), peavalu (26%), süstekoha punetus (24%), väsimus (24%), süstekoha kõvastumine (21%), süstekoha paistetus (15%), külmavärinad (13%) ja halb enesetunne (13%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed eakatel uuringus osalejatel (≥ 61 aastat) olid valu süstekohas (35%), müalgia (24%), süstekoha punetus (17%), peavalu (16%), külmavärinad (12%), väsimus (10%) ja halb enesetunne (10%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 3 kuni 17 aasta vanustel lastel ja noorukitel olid valu süstekohas (95%), peavalu (61%), müalgia (60%), väsimus (41%), süstekoha punetus (60%), süstekoha kõvastumine (34%), süstekoha paistetus (34%), halb enesetunne (32%), iiveldus (25%), higistamine (18%), külmavärinad (19%), kõhulahtisus (18%) ja süstekoha ekhümoos (16%).

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) kõrvaltoimed 6 kuni 35 kuu vanustel imikutel ja lastel olid süstekoha punetus (62%), ärrituvus (57%), valulikkus (55%), ebataoline nutmine (48%), unisus (45%), süstekoha kõvastumine (38%), süstekoha paistetus (37%), söömisharjumuste muutus (36%), kõhulahtisus (34%), palavik (27%), süstekoha ekhümoos (19%), oksendamine (10%), higistamine (10%) ja ebataoline higistamine (10%).

Kõigi vaktsineerimiste (st esimese, teise või korduvvaktsineerimise) puhul igas vanuses uuringus osalejatelt küsitud ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on loetletud järgmiste MedDRA

esinemissageduste ja organsüsteemi klasside põhjal: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söömisharju muste muutus ¹	Isutus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu			
Seedetrakti häired	Iiveldus ² , kõhulahtisus ² , oksendamine ²			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Higistamine ² , ebatavaline higistamine ¹		Nõgestõbi	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Artralgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse süstekohas, valu süstekohas, süstekoha valulikkus ¹ , induratsioon süstekohas, punetus süstekohas, süstekoha ekhümoos ² , väsimus, külmavärinad/värisemine, haiglane enesetunne, unisus ¹ , ärrituvus ¹ , ebatavaline nutmine ¹ , palavik ³	Süstekoha veritsemine		

¹ Esines ainult 6–35 kuu vanustel lastel.

² Esinemissagedus sage täiskasvanutel (18–60 aastat) ja eakatel (≥ 61 aastat)

³ Esinemissagedus väga sage ainult 6 kuu – 8 aasta vanustel lastel. Esinemissagedus sage noorukitel ja täiskasvanutel (9–60 aastat) ja aeg-ajalt eakatel (≥ 61 aastat)

Enamus neist reaktsioonidest kaob tavaliselt 3 päeva jooksul ilma ravita.

Kliinilised uuringud patsientide erirühmades

Patsientide erirühmades esinevaid kõrvaltoimeid hinnati kahes kliinilises uuringus V87_25 ja V87_26, kus osalesid täiskasvanud (18...60-aastased) ja eakad (≥ 61 -aastased) uuritavad, kes olid kas terved, põdesid põhihaigust või immunosupressiivset haigust.

Uuringutes V87_25 ja V87_26 oli H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ohutus tervetel uuritavatel kooskõlas eelnevatest kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmetega. Samas täheldati nõrgenenud immuunsüsteemiga 18- kuni 60-aastastel uuritavatel liivelduse esinemissageduse mõningast suurenemist (13,0%). Lisaks täheldati nii nõrgenenud immuunsüsteemiga kui ka põhihaigust põdevatel täiskasvanud ja eakatel uuritavatel artralgia esinemissageduse suurenemist (kuni 23,3%).

Neis kahes uuringus koguti lisaks veel andmeid järgmiste kõrvaltoimete kohta, mille esinemissagedused kõigi H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 saanud uuritavate hulgas, olenemata vanusest või tervises seisundist, olid järgmised: kõhulahtisus (kuni 11,9%), isutus (kuni 10,9%) ja oksendamine (kuni 1,7%). Mõlemas uuringus teatasid põhihaigust põdevad ja immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad kõhulahtisusest, isutusest ja oksendamisest sagedamini kui terved uuritavad (olenemata vanusest).

Turuletulekujärgne järelevalve

Turuletulekujärgsed kogemused Foclivia kasutamise kohta puuduvad.

Lisaks kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimetele teatati H1N1v (lubatud kasutamiseks 2009. aasta gripipandeemia ajal alates 6 kuu vanusest ning sisaldab sama MF59 adjuvanti ja toodetud sama tootmisprotsessiga kui Foclivia) turuletulekujärgse järelevalve käigus järgmistest kõrvaltoimetest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Lümfadenopaatia.

Immuunsüsteemi häired

Allergilised reaktsioonid, anafülaksia, sealhulgas düspnoe, bronhospasm, larüngaalne ödeem, mis harvadel juhtudel võib šokki põhjustada.

Närvisüsteemi häired

Pearinglus, unisus, sünnikoop, presünnikoop, neuralgia, paresteesia, krambid ja neuriit.

Südame häired

Palpitatsioonid, tahhükardia.

Seedetrakti häired

Kõhuvalu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas sügelemine, mittespetsiifiline lööve, angioödeem.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Lihaseõrkus, valu jäsemetes.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia.

Kõikides vanuserühmades kasutatavate sesoonsete adjuveerimata kolmevalentsete vaktsiinide ja sesoonse kolmevalentse, MF59C.1-ga adjuveeritud, alamrühma gripivaktsiini, mis on saanud loa kasutamiseks eakatel üle 65 aasta vanustel isikutel, turuletulekujärgselt on teatatud lisaks järgnevate kõrvaltoimete esinemisest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Trombotsütopeenia (mõnel juhul on taastuvate vereliistakute arv väiksem kui 5000/mm³).

Närvisüsteemi häired

Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit ja Guillain-Barré sündroom.

Vaskulaarsed häired

Vaskuliit, mis võib olla seotud neerude mööduva haaratusega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Multiformne erüteem.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Süstitud jäseme ulatuslik turse, mis kestab kauem kui üks nädal, tselluliidilaadne reaktsioon süstekohas (mõned juhud, kus turse, valu ja punetus mõõtmatega üle 10 cm kestis üle ühe nädala).

See ravim sisaldab konservandina tiomersaali (orgaaniline elavhõbedaühend) ja seetõttu võib tekkida sensibilisatsioonireaktsioon (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gripivaktsiin, ATC-kood: J07BB02

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiin sisaldab gripiviiruse antigeene, mis erinevad praegusel ajal ringlevatest gripiviirustest. Neid antigeene võib pidada “uuteks” antigeenideks ja need jäljendavad olukorda, kus vaktsineeritav populatsioon on antigeeniga kokkupuutumata (immunoloogiliselt naiivne). Pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiiniga saadud andmed kinnitavad vaktsineerimisstrateegiat, mida tõenäoliselt tuleb kasutada pandeemiavaktsiini korral: pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiinidega saadud andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta on pandeemiavaktsiinide puhul olulised.

Immuunvastus MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiinile, mis sisaldab tüve A/Vietnam/1194/2004 või tüve A/turkey/Turkey/1/2005.

Täiskasvanud (18...60 aastat)

II faasi kliiniline uuring (V87P1) viidi läbi MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, 312-l tervel täiskasvanul. 156-le tervele täiskasvanule manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust vaktsiini, mis sisaldasid 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini (HA) annuse kohta. Immunogeensust hinnati 149 uuritaval.

III faasi kliinilises uuringus (V87P13) osales 2693 täiskasvanut, kellest 2566-le manustati kolmenädalaste vahedega kaks annust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogrammi HA annuse kohta. Immunogeensust hinnati 197 uuritaval.

Kolmandas kliinilises uuringus (V87P11) manustati 194 täiskasvanule kolmenädalaste vahedega kaks annust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogrammi HA annuse kohta. Immunogeensust hinnati 182 uuritaval.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le täiskasvanutel, määratuna ühekordse radiaalse hemolüüsi (*Single Radial Haemolysis* SRH) testide põhjal, olid järgmised:

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=149	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=197	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päeva pärast 2. annust N=182
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	85% (79...91)	91% (87...95)	91% (85...94)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	85% (78...90)	78% (72...84)	85% (79...90)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	7,74 (6,6...9,07)	4,03 (3,54...4,59)	6 (5,2...6,93)

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=69	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=128	-
Baasserostaatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	87% (77...94)	94% (88...97)	-
Serokonversiooni määr (95% CI)**	87% (77...94)	73% (65...81)	-
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	8,87 (7,09...11)	2,71 (2,38...3,08)	-

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH geomeetriliste keskmiste suhe (*geometric mean ratios*, GMR-id)

Mikroneutralisatsiooni (MN) tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes (uuringud V87P1 ja V87P13) viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 67% (60...74) kuni 85% (78...90) ja serokonversiooni määrale vahemikus 65% (58...72) kuni 83% (77...89). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testidega saadud tulemustega.

Uuringust V87P11 saadud MN tulemused homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 85% (79...90) ja serokonversiooni määrale 93% (89...96). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testiga saadud tulemustega.

Esmavaktsineerimisele järgnevat antikehade püsivust hinnati hemaglutiniini inhibeerimise (HI-), SRH- ja MN-testidega. Võrreldes antikehade tasemega, mis saadi 43. päeval pärast esmaste süstide teostamist, vähenesid antikehade tasemed 202. päevaks 1/5 kuni 1/2 võrra.

Eakad (> 61 aastat)

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes MF59C.1-ga adjuveeritud vaktsiinile H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005) üle 61-aastastel uuritavatel (piiratud arv osalejaid oli vanuses

üle 70 aasta, N = 123), määratuna kahes kliinilises uuringus läbi viidud SRH-testide põhjal, olid järgmised:

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/200 4 21 päeva pärast 2. annust N=84 ^a	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/200 4 21 päeva pärast 2. annust N=210 ^b	Uuring V87P11 A/turkey/Turkey/1/200 5 21 päeva pärast 2. annust N=132 ^c
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	80% (70...88)	82% (76...87)	82% (74...88)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	70% (59...80)	63% (56...69)	70% (61...77)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	4,96 (3,87...6,37)	2,9 (2,53...3,31)	3,97 (3,36...4,69)

Anti-HA-antikeha (SRH)	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=66	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N=143
Baasserostaatus	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	82% (70...90)	82% (75...88)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	82% (70...90)	54% (45...62)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	8,58 (6,57...11)	1,91 (1,72...2,12)

^a Vanus 62...88 aastat; ^b vanus 61...68 aastat; ^c vanus 61...89 aastat

* Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)

*** SRH GMR-id

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes (uuringud V87P1 ja V87P13) viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 57% (50...64) kuni 79% (68...87) ja serokonversiooni määrale vahemikus 55% (48...62) kuni 58% (47...69). Sarnaselt SRH tulemustele, näitasid ka MN tulemused eelvaktsineerimistele järgnevat tugevat immuunvastust eakate isikute populatsioonis.

Uuringul V87P11 saadud MN tulemused homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 68% (59...75) ja serokonversiooni määrale 81% (74...87). MN-testiga määratud immuunvastus vaktsiinile ühildub SRH-testiga saadud tulemustega.

Esmasele vaktsineerimisele järgnevat antikehade püsivust selles populatsioonis hinnati HI-, SRH- ja MN-testidega, mille kohaselt langes antikehade tase 202. päeval 1/2 kuni 1/5-ni vaktsineerimisjärgsest tasemest, võrreldes HI-, SRH- ja MN-testidega hinnatud esmase vaktsineerimise järgse 43. päeva tasemega. Kuni 50% (N = 33) eakatest (vanus 62...88 aastat) uuringus osalejatest, keda vaktsineeriti uuringus V87P1 MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, saavutas kuuendal kuul seroprotektsiooni.

Kolmas annus (võimendusannus) H5N1 vaktsiin kombineerituna MF59C.1-ga manustati kuus kuud pärast esmast vaktsineerimist. Tulemused on määratud SRH põhjal.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Vietnam/1194/2004-le, määratuna SRH-testide põhjal, olid järgmised:

	Uuring V87P1 Täiskasvanud A/Vietnam/1194/2004 võimendusannus pärast 2. annust	Uuring V87P2 Täiskasvanud A/Vietnam/1194/2004 võimendusannus pärast 2. annust	Uuring V87P1 Eakad A/Vietnam/1194/2004 võimendusannus pärast 2. annust
SRH	N=71	N = 13	N=38
Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	89% (79...95)	85% (55...98)	84% (69...94)
Serokonversiooni määr (95% CI)**	83% (72...91)	69% (39...91)	63% (46...78)
Serokonversiooni faktor (95% CI)***	5,96 (4,72...7,53)	2,49 (1,56...3,98)	5,15 (3,46...7,66)

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

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-id

• Toetavad uuringud täiskasvanute ja eakate populatsioonis

Kahes annuse leidmise uuringus said 80 täiskasvanut adjuveeritud pandeemiaks ettevalmistumise vaktsiini (H5N3 või H9N2). Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H5N3 (A/part/Singapur/97) tüve kolmes erinevas annuses (7,5; 15 ja 30 mikrogrammi HA annuse kohta).

Seerumiproove analüüsiti originaalse H5N3 suhtes ja ka rea H5N1 isolaatide suhtes.

SRH-testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5-mikrogrammise annuse süstimist saavutas 100% isikutest seroprotektsiooni ja serokonversioon tekkis 100%-l isikutest. Leiti, et ka adjuveeritud vaktsiin tekitab antikehi, mis andsid riskaitse aastatel 2003 ja 2004 isoleeritud H5N1 tüvede suhtes, millel on mõningane antigeenne nihe võrreldes originaaltüvedega.

Neljanädalaste vahedega manustati kaks annust vaktsiini, mis sisaldas H9N2 (A/kana/Hong Kong/G9/97) tüve 4-s erinevas annuses (3,75; 7,5; 15 ja 30 mikrogrammi HA annuse kohta). HI-testiga saadud seroloogilised vastused näitasid, et pärast kahe 7,5-mikrogrammise annuse süstimist saavutas 92% isikutest seroprotektsiooni ja 75%-l isikutest tekkis serokonversioon.

Ristreaktiivsus

*H5N1 A/Vietnam/1194/2004 poolt esile kutsutud ristreaktiivne immuunvastus
A/turkey/Turkey/1/2005-le ja A/Indonesia/5/2005-le*

Täiskasvanud (18...60-aastased)

Nii teise kui kolmanda vaktsiini järgselt täheldati mõningast heteroloogset immuunvastust A/turkey/Turkey/1/2005-le (NIBRG23; klaad 2.2.1) ja A/Indonesia/5/2005-le (klaad 2.1), viidates 1. klaadi vaktsiinide ristreaktiivsusele 2. klaadi tüvede vastu.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le pärast teist annust täiskasvanutel vanuses 18...60 aastat, määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

	Anti-HA-antikeha	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 70	Uuring V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 60	Uuring V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 30	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 päeva pärast 2. annust N = 197
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	70% (58...80)	65% (52...77)	90% (73...98)	59% (52...66)
	Serokonversiooni määr (95% CI)**	NA†	65% (52...77)	86% (68...96)	49% (42...56)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)***	NA†	4,51 (3,63...5,61)	7,67 (6,09...9,67)	2,37 (2,1...2,67)
		N = 60	N = 60	N = 30	N = 197
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI)°	36% (25...49)	28% (17...41)	24% (10...44)	23% (18...30)
	Serokonversiooni määr (95% CI)°	NA†	28% (17...41)	21% (8...40)	19% (14...25)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)°°	NA†	2,3 (1,67...3,16)	1,98 (1,22...3,21)	1,92 (1,64...2,25)

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

** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

*** SRH GMR-id

† Uuringus V87P1: algväärtust ei testitud

° määratud HI-testiga ≥ 40

°° HI GMR-id

Ülalolevas tabelis toodud kliiniliste uuringute V87P12, V87P3 ja V87P13 MN tulemused A/turkey/Turkey/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrade vahemikus 10% (2...27) kuni 39% (32...46) ja serokonversiooni määrade vahemikus 10% (2...27) kuni 36% (29...43). A/turkey/Turkey/2005 MN-testi tulemuse põhjal jäi GMR -le vahemikku 1,59 kuni 2,95.

Eakad (≥ 61 -aastased)

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/05-le pärast teist annust eakatel uuritavatel (≥ 61 -aastased), määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

	Anti-HA antikeha	Uuring V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 37	Uuring V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päeva pärast 2. annust N = 207
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	57% (39...73)	20% (18...23)
	Serokonversiooni määr (95% CI)*	NA***	48% (41...55)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)**	NA***	1,74 (1,57...1,94)
		N = 36	N = 208
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI)°	36%(21...54)	25% (19...32)
	Serokonversiooni määr (95% CI)°	NA***	19% (14...25)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)°°	NA***	1,79 (1,56...2,06)

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

** SRH GMR-id

- ° määratud HI-testiga ≥ 40
- °° HI GMR-id
- *** Uuringus V87P1: algväärtust ei testitud

Ülalolevas tabelis toodud kliiniliste uuringute MN tulemused A/turkey/Turkey/05 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale vahemikus 11% (3...25) (uuring V87P1) kuni 30% (24...37) (uuring V87P13) ja serokonversiooni määrale 25% (19...31) (uuring V87P13). Uuringus V87P13 oli A/turkey/Turkey/05 MN-testi tulemuse põhjal GMR 2,01 (1,78...2,26).

A/turkey/Turkey/1/2005 poolt esile kutsutud ristreaktiivne immuunvastus A/Indonesia/5/2005-le ja A/Vietnam/1194/2004-le

Uuringus V87P11 täheldati teise vaktsiini järgselt mõningast heteroloogset immuunvastust A/Indonesia/5/2005-le (klaad 2.1), viidates 2.1 klaadi vaktsiinide ristreaktiivsusele 2.2.1 klaadi tüvede vastu.

Seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr** ja serokonversiooni faktor*** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/Indonesia/5/2005-le ja A/Vietnam/1194/2004-le pärast teist annust täiskasvanutel (18...60 aastat) ja eakatel (≥ 61 aastat), määratuna SRH- ja HI-testide põhjal, olid järgmised.

Anti-HA antikeha		V87P11 täiskasvanud (18...60 aastat) N = 182		V87P11 eakad (≥ 61 ...89 aastat) N = 132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektsiooni määr (95% CI)*	83 (77...88)	62 (54...69)	61 (52...69)	45 (37...54)
	Serokonversiooni määr (95% CI)*	79 (72...85)	60 (53...68)	64 (56...73)	44 (35...53)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)**	6,24 (5,44...7,16)	4,45 (3,85...5,14)	3,87 (3,31...4,53)	3,03 (2,56...3,58)
		N = 194		N = 148	
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI)°	50 (43...57)	47 (40...55)	34 (26...42)	39 (31...48)
	Serokonversiooni määr (95% CI)°	49 (42...56)	44 (37...51)	32 (25...41)	34 (26...42)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)°°	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 kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik
- * Seroprotektsioon: SRH pindala ≥ 25 mm²
- ** Serokonversiooni määratleti kui SRH pindala ≥ 25 mm² uuritavatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala ≤ 4 mm²) või olulist (vähemalt 50%) suurenemist SRH pindalas osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala > 4 mm²)
- *** SRH GMR-id
- ° määratud HI-testiga ≥ 40
- °° HI GMR-id

MN tulemused A/Indonesia/5/2005 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 38% (31...45) täiskasvanutel (18...60 aastat) ja 14% (8...20) eakatel (≥ 61 aastat); serokonversiooni määrale 58% (50...65) täiskasvanutel ja 30% (23...38) eakatel. GMR oli 4,67 (3,95...5,56) täiskasvanutel ja 2,19 (1,86...2,58) eakatel.

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 suhtes viitavad seroprotektsiooni määrale 10% (6...16) täiskasvanutel (18...60 aastat) ja 6% (3...11) eakatel (≥ 61 aastat); serokonversiooni määrale 19% (13...25) täiskasvanutel ja 7% (4...13) eakatel. GMR oli 1,86 (1,63...2,12) täiskasvanutel ja 1,33 (1,17...1,51) eakatel.

Pikaajalise korduvvaktsiini immuunmälu

Ühekordne vaktsineerimine MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiiniga, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, kutsus esile kõrge ja kiire seroloogilise vastuse isikutel, keda oli 6 kuni 8 aastat varem vaktsineeritud kahe annuse teistsuguse vaktsiiniga, millel oli sama formulatsioon, kuid erinev tüvi, H5N3.

I faasi kliinilises uuringus (V87P3) manustati kaks korduvannust MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, täiskasvanutele vanuses 18 kuni 65 aastat, keda 6 kuni 8 aastat varem oli eelnevalt vaktsineeritud kahe annuse MF59-ga adjuveeritud H5N3 vaktsiiniga A/Duck/Singapore/97. Esimese annuse järgsed SRH-testi põhjal määratud tulemused, mis matkivad pandeemiaeelse eelnevat vaktsineerimist koos ühekordse heteroloogse korduvvaktsiini annusega, näitasid 100% seroprotektsiooni ja serokonversiooni määrasid (74...100) ja SRH pindala 18-kordset suurenemist (GMR).

Erinevad vaktsineerimisgraafikud

Kliinilistes uuringutes, kus 240 uuritava vanuses 18...60 aastat hinnati nelja erinevat vaktsineerimisgraafikut, ja kus teine annus manustati kas 1, 2, 3 või 6 nädalat pärast MF59C.1-ga adjuveeritud H5N1 vaktsiini, mis sisaldas tüve A/Vietnam/1194/2004, esimese annuse manustamist, saavutati kõigis vaktsiinigraafiku rühmades kolm nädalat pärast teist vaktsineerimist suured (SRH-testi põhjal määratud) antikeha tiitrid. SRH seroprotektsiooni määrad jäid vahemikku 86...98%, serokonversiooni määrad vahemikku 64...90% ja GMR vahemikku 2,92...4,57. Immuunvastus oli nõrgem rühmas, kus teine annus manustati üks nädal hiljem ja tugevam rühmas, kus manustamisintervallid olid pikemad.

Põhihaigust põdevate või immunosupressiivsete haigusseisunditega uuritavad

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 immunogeensust täiskasvanud (18...60-aastastel) ja eakatel (≥ 61 -aastastel) uuritavatel, kes põdesid põhihaigust (uuring V87_25) või kellel oli immunosupressiivne haigusseisund (peamiselt HIV-infektsiooniga uuritavad) (uuring V87_26), võrreldi tervete täiskasvanute (18...60-aastaste) ja eakatega (≥ 61 -aastastega) kahes randomiseeritud kontrollrühmadega III faasi kliinilises uuringus (võrdlusravim oli hooajaline kolmevalentne inaktiveeritud, MF59-adjuveeritud alamrühma gripivaktsiin, mis oli saanud kasutusloa eakatel uuritavatel vanuses 65 aastat ja vanemad). Uuringutes V87_25 ja V87_26 oli vastavalt 96 ja 67 osalejat üle 70-aastased. Mõlemas uuringus olid H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 immunogeensuse näitajateks nii esimese kui ka teise annuse järgselt HI, SRH ja MN testid.

Keskmine geomeetriline pindala*, seroprotektsiooni määr*, serokonversiooni määr* ja serokonversiooni faktor** anti-HA-antikehade suhtes H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-le, määratuna SRH ja HI põhjal 21 päeva pärast teist annust, olid järgmised.

Uuring V87 25				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (19...60-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...79-aastased) ^a
Anti-HA- antikeha (SRH)	Haigusseisunditeg a N = 140	Terved N = 57	Haigusseisunditeg a N = 143	Terved N = 57
Geomeetiline keskmise pindala (95% CI)*	31,07 (27,43...35,19)	58,02 (48,74...69,06)	29,34 (26,07...33,01)	27,78 (22,57...34,18)
Seroprotektsioo ni määr (95% CI)*	65,00 (56,5...72,9)	89,47 (78,5...96)	58,74 (50,2...66,9)	57,89 (44,1...70,9)
Serokonversioo ni määr (95% CI)*	72,86 (64,7...80)	98,25 (90,6...99,96)	64,34 (55,9...72,2)	66,67 (52,9...78,6)
Serokonversioo ni faktor (95% CI)**	3,33 (2,94...3,77)	6,58 (5,53...7,83)	2,37 (2,10...2,66)	2,96 (2,41...3,64)
Uuring V87 26				
	Täiskasvanud (20...60-aastased) ^a	Täiskasvanud (18...59-aastased) ^a	Eakad (61...84-aastased) ^a	Eakad (61...91-aastased) ^a
Anti-HA- antikeha (SRH)	Nõrgenenud immuunsüsteemig a N = 143	Terved N = 57	Nõrgenenud immuunsüsteemig a N = 139	Terved N = 62
Geomeetiline keskmise pindala (95% CI)*	26,50 (22,49...31,22)	48,58 (40,01...58,99)	26,85 (23,01...31,33)	23,91 (18,89...30,26)
Seroprotektsioo ni määr (95% CI)*	60,84 (52,3...68,9)	87,72 (76,3...94,9)	58,99 (50,3...67,3)	53,23 (40,1...66)
Serokonversioo ni määr (95% CI)*	61,54 (53...69,5)	89,47 (78,5...96)	64,75 (56,2...72,7)	56,45 (43,3...69)
Serokonversioo ni faktor (95% CI)**	3,16 (2,69...3,73)	7,10 (5,85...8,62)	3,15 (2,70...3,68)	2,83 (2,24...3,58)

^a kaasatud uuringupopulatsiooni tegelik vanusevahemik

* määratud SRH-testiga: seroprotektsioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonversioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuritavatel, kelle ravieelne SRH pindala oli $\leq 4 \text{ mm}^2$ või vähemalt 50% suurenemine SRH pindalas osalejatel, kelle ravieelne SRH pindala oli $> 4 \text{ mm}^2$.

** SRH geomeetriliste keskmiste suhe

Kahe kliinilise uuringu HI tulemused olid väärtustelt halvemad kui eelnevates uuringutes. Homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 vastase serokonversiooni määrad olid tervetel täiskasvanutel vahemikus 37,50% kuni 43,10% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel täiskasvanutel vahemikus 19,18% kuni 26,47%; tervetel eakatel olid serokonversiooni määrad vahemikus 21,43% kuni 30,65% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel eakatel vahemikus 24,49% kuni 27,86%. Mõlemas uuringus täheldati seroprotektsiooni määrade hindamisel sarnaseid tulemusi.

Homoloogse A/turkey/Turkey/1/2005 MN tulemuste põhjal on seroprotektsiooni määr tervetel täiskasvanutel 66,67% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel täiskasvanutel

vahemikus 33,57% kuni 54,14%; tervetel eakatel olid serokonversiooni määrad vahemikus 24,39% kuni 29,03% ning immunosupressiivse haigusega või põhihaigust põdevatel eakatel 31,65% kuni 39,42%. Mõlemas uuringus täheldati seroproteksiooni määrade hindamisel sarnaseid tulemusi.

Nii uuringus V87_25 kui ka uuringus V87_26 näitab antikehade arvu vähenemine (HI, SRH ja MN testide andmeil) ning seroproteksiooni määrade vähenemine täiskasvanutel ja eakatel (≥ 61 -aastased) uuritavatel, kes põdesid põhihaigust või kellel olid immunosupressiivsed haigusseisundid, et H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei pruugi neil esile kutsuda samal tasemel kaitset A/H5N1 tüve vastu kui tervetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4). Nende uuringute immunogeensused mõnede haigustega, eriti neerukahjustuse ja perifeerse kardiovaskulaarse haigusega, ja immunosupressiivsete haigusseisunditega, eriti implantaatidega ja vähiravi saavatel uuritavatel, on piiratud. Neis uuringutes täheldati väiksemat antikehade sisaldust ja seroproteksiooni määrade vähenemist homologse H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 suhtes ka tervetel eakatel võrreldes tervete täiskasvanutega, ehkki eelnevates uuringutes kinnitati piisav H5N1 tüvede vastane immuunvastus (teavet eakate kohta vt eespool).

Lapsed

aH5N1 immunogeensust lastel hinnati uuringutes V87P6 ja V87_30.

Uuring V87P6 viidi läbi H5N1 A/Vietnam/1194/2004 vaktsiiniga, mis oli kombineeritud adjuvandiga MF59C.1, 471 lapsel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat. Kolmenädalaste vahedega manustati kaks annust 7,5 mikrogrammi ning 12 kuud pärast esimest annust manustati kolmas annus. Pärast 3 nädala möödumist teisest vaktsineerimisest (43. päev) saavutasid kõik vanusegrupid (st lapsed vanuses 6 kuni 35 kuud, 3 kuni 8 aastat ja 9 kuni 17 aastat) kõrge antikehade taseme A/Vietnam/1194/2004-le, nagu on ära toodud SRH- ja HI-testide põhjal allolevas tabelis.

		Lapsed (6...35 kuud)	Lapsed (3...8 aastat)	Noorukid (9...17 aastat)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroproteksiooni määr (95% CI) 43. päev*	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	Serokonversiooni määr (95% CI) 43. päev**	97% (92...99)	97% (91...99)	89% (80...94)
	Serokonversiooni faktor (95% CI) 43. päevast 1. päevani**	129 (109...151)	117 (97...142)	67 (51...88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroproteksiooni määr (95% CI) 43. päev ^o	100% (97...100)	100% (96...100)	100% (96...100)
	Serokonversiooni määr (95% CI) 43. päev ^{oo}	98% (95...100)	100% (96...100)	99% (94...100)
	Serokonversiooni faktor (95% CI) 43. päevast 1. päevani ^{ooo}	16 (14...18)	15 (13...17)	14 (12...16)

* Seroproteksioon on määratletud HI tiitrina $\geq 1:40$

** Serokonversioon on määratletud mittetuvastatava tiitrina kuni $\geq 1:40$ või 1. päeva tuvastatava tiitri 4-kordse suurenemisena

*** HI geomeetriliste keskmiste suhted

^o Seroproteksioon: SRH pindala $\geq 25 \text{ mm}^2$

^{oo} Serokonversioon on määratletud SRH pindalana $\geq 25 \text{ mm}^2$ uuringus osalejatel, kes olid enne ravi algust seronegatiivsed (1. päeva SRH pindala $\leq 4 \text{ mm}^2$) või SRH pindala olulise (vähemalt 50%) suurenemisena uuringus osalejatel, kes olid enne ravi algust seropositiivsed (1. päeva SRH pindala $> 4 \text{ mm}^2$)

^{ooo} SRH geomeetriliste keskmiste suhted

MN tulemused A/Vietnam/1194/2004 osas viitavad seroproteksiooni määrale 99% (95% CI: 94...100), serokonversiooni määrale vahemikus 97% (95% CI: 91...99) kuni 99% (95% CI: 96...100), ja serokonversiooni faktorile vahemikus 29 (95% CI: 25...35) kuni 50 (95% CI: 44...58).

Uuring V87_30 oli randomiseeritud, vaatlajale pimendatud, mitmekeskuseline uuring H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ja adjuvandi MF59 kuue koostise immunogeensuse mõõtmiseks. Selles uuringus jagati 420 last vanuses 6 kuust kuni 8 aastani vanuse järgi kahte kohorti: 6 kuni 35 kuu vanused (N = 210) ja 3 kuni 8 aasta vanused (N = 210).

Vaktsiini manustati kahe eraldi süstina 3-nädalase vahega. A/turkey/Turkey/1/2005 vastaste antikehade sisaldusi mõõdeti HI ja MN analüüsides kolme nädala möödumisel teisest vaktsineerimisest (43. päev). Allpool on esitatud immunoloogiline vastus heakskiidetud koostisele (7,5 mikrogrammi HA 100% adjuvandiga MF59, 0,5 ml annus) ja uuringu koostisele poole antigeenisaldusega (3,75 mikrogrammi HA 100% MF59 adjuvandiga, 0,5 ml annus).

Koostis		7,5 mikrogrammi HA/ 100% adjuvant MF59		3,75 mikrogrammi HA/ 100% adjuvant MF59	
Vanuserühmad		6 kuni 35 kuud	3 kuni 8 aastat	6 kuni 35 kuud	3 kuni 8 aastat
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Seroprotektsiooni määr (95% CI) * 43. päev	87% (70...96)	86% (71...95)	86% (71...95)	88% (72...97)
	Serokonversiooni määr (95% CI)** 43. päev	87% (70...96)	86% (71...95)	86% (71...95)	88% (72...97)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)*** 43. päeval 1. päeva suhtes	24 (14...40)	22 (14...34)	31 (19...51)	20 (13...31)
MN	% tiitriga $\geq 1:40$ (95% CI) 43. päev	100% (89...100)	100% (90...100)	100% (90...100)	100% (89...100)
	Serokonversiooni määr (95% CI)** 43. päev	100% (89...100)	100% (90...100)	100% (90...100)	100% (89...100)
	Serokonversiooni faktor (95% CI)*** 43. päeval 1. päeva suhtes	165 (117...231)	125 (92...171)	214 (156...294)	132 (95...182)

* Seroprotektsiooni määratleti HI tiitriks $\geq 1:40$

** Serokonversiooni määratleti mittetuvastatava tiitriks kuni $\geq 1:40$ või 1. päeva tuvastatava tiitri 4-kordse suurenemisena.

*** Tiitrite geomeetriliste keskmiste suhtes.

Immunogeensuse tulemused Focetria H1N1v-ga (uuring V111_03):

Seroprotektsiooni määra ja serokonversiooni määra mõõdetuna HI-testiga ja serokonversiooni faktorit väljendatud HI geomeetriliste keskmiste suhtarvuna anti-HA antikeha H1N1 suhtes hinnati pärast ühe ja kahe 7,5-mikrogrammise annuse Focetria manustamist 70 lapsel ja täiskasvanul (9 kuni 17 eluaastat), 60 lapsel (3 kuni 8 eluaastat), 58 lapsel (12 kuni 35 elukuud) ja 49 imikul (6 kuni 11 elukuud). Inimravimite komitee immunogeensuse kriteeriumid täiskasvanud (18- kuni 60-aastastel) patsientidel täideti mõlemal juhul, pärast esimest ja teist annust, kõikide eelnimetatud vanuserühmade puhul (nii kogu populatsioonis kui ka alarühmas seronegatiivne algväärtus).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Focliviaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta aktiivsel immuniseerimisel A-gripiviiruse alatüübi H5N1 vastu. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

Foclivia on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

MF59C.1 adjuvanti sisaldavate Foclivia ja sesoonse gripivaktsiini konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesel, põhinedes korduvannustamise toksilisusel, paiksel taluvusel, emaslooma fertiilsusel, reproduktiivtoksisulisel ja arengutoksisulisel (kuni laktatsiooniperioodi lõpuni).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid,
kaaliumkloriid,
kaaliumdivesinikfosfaat,
dinaatriumfosfaatdihüdraat,
magneesiumkloriidheksahüdraat,
kaltsiumkloriididihüdraat,
tiomersaal,
süstevesi.

Vaktsiini abiaine kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Külmuda lastud vaktsiin tuleb ära visata. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5,0 ml 10-annuselises viaalis (I tüüpi klaas), suletud korgiga (halobutüülkummi). Pakendis 10. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Raputage õrnalt mitmeannuselise viaali iga kord enne vaktsiini annuse (0,5 ml) tõmbamist süstlasse. Pärast loksutamist näeb Foclivia tavaliselt välja nagu piimjas suspensioon.

Enne kasutamist kontrollige suspensiooni visuaalselt. Juhul, kui tekib osakesi ja/või muutub välimus, tuleb vaktsiin ära visata.

Kuigi Foclivia mitmeannuseline viaal sisaldab säilitusainet, mis pärsib mikroobide kasvu, on mitmeannuselise viaali kontaminatsiooni vältimine iga annuse süstlasse tõmbamisel kasutaja vastutus.

Märkige esimese annuse süstlasse tõmbamise kuupäev ja kellaaeg viaali sildile.

Kasutamiste vahepeal hoidke mitmeannuseline viaal soovitatud säilitamistingimustes vahemikus 2° ja 8° C. Eelistatult peaks mitmeannuselise viaali ära kasutama 24 tunni jooksul alates esimesest süstlasse tõmbamisest.

Kättesaadavad andmed viitavad, et mitmeannuselist viaali võib kasutada kuni maksimaalselt 72 tundi pärast esimest süstlasse tõmbamist, kuigi selline pikendatud säilitusaeg ei tohiks olla eelistatud valikuks.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/577/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19. oktoober 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL
VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE
TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

Focliviati võib turustada ainult siis, kui on olemas WHO/EL-i ametlik teade gripipandeemia kohta, tingimusel, et Foclivia müügiloo hoidja arvestab tingimata ametlikult teatatud pandeemilise tüvega.

• Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine

Vastavalt direktiivi 2001/83/EC artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Väljaspool pandeemia perioodi esitatakse POA-d tavalise esitamissagedusega ja tavalises formaadis koos spetsiifilise ülevaatega erilist huvi pakkuvate kõrvaltoimete kohta. See peaks sisaldama käimasolevate uuringute või tegeliku kasutamise andmeid (kui on asjakohane), pandeemiaks ettevalmistumise tüvede andmeid.

Pandeemilises olukorras tuleb koondada ressursid pandeemia ajal kasutatavate gripivaktsiinide ohutusprofiili õigeaegsele ja tõhusale seirele. Pealegi võib aastane tsükel olla liiga pikk võimaldamaks hinnata, kas vaktsiin, mille osas eeldatakse lühikese ajavahemiku jooksul kõrget kokkupuute taset, on ohutu. Seetõttu asendatakse aasta POA-d, mis langevad pandeemia perioodi, igakuuliste „lihtsustatud POA-dega“ (L-POA), millele lisatakse vaktsiini turustamise kokkuvõtte.

- Aruande esitamise sagedus
 - Aeg peaks hakkama lugema esimesest esmaspäevast pärast vaktsiini esimese partii saatmist.
 - Esimene andmete sulgemise aeg kokkuvõtte tegemiseks on 30 päeva pärast.
 - L-POA esitatakse raportööri ja CHMP liikmetele 45. päeval.
 - Raportööri hinnanguaruanne esitatakse CHMP liikmetele 50. päeval.
 - CHMP aruanne esitatakse vaktsiini tootjale 55. päeval.
 - Esimesel 6-l kuul tuleb aruanne esitada igal kuul.
 - Müügiloo hoidja ja kaasraportöör vaatavad iga 6 kuu tagant esitamissageduse üle.

Kui CHMP on kinnitanud, et L-POA pole enam vajalik, esitatakse selleks ettenähtud aja jooksul raportööri kooskõlastamiseks täielik POA, mis hõlmab perioodi alates viimase tavalise POA andmete sulgemise ajast.

- Lihtsustatud POA formaat:

POA peaks sisaldama ainult spontaanselt teatatud andmeid. Aruanne peaks sisaldama järgmisi summeeritud andmetega tabeleid.

1. Ülevaade kõigist spontaansetest juhtumitest riigis, jaotatuna vastavalt teate tüübile (arstlikult kinnitatud või mitteametlikult kinnitatud) ja tõsidusele aruandeperioodi jooksul ning kumulatiivselt.
2. Ülevaade kõigist spontaansetest kõrvaltoimetest organsüsteemi klasside (SOC) ja eelistamine (Preferred Term, PT) kaupa, jaotatuna vastavalt teate tüübile (arstlikult kinnitatud või mitteametlikult kinnitatud), sealhulgas surmaga lõppenud juhtumite arv, aruandeperioodi jooksul ning kumulatiivselt.
3. Erilist huvi pakkuvad kõrvaltoimed, mis on jaotatud vastavalt teate tüübile (arstlikult kinnitatud või mitteametlikult kinnitatud). AESI-d defineeritakse järgmiselt:

-	neuriit	PT-d „brahhiaalne pleksopaatia“, „mononeuriit“, „neuriit“, „neuralgiline amüotroofia“, „brahhiaalne radikuliit“;
-	krambid	kitsas SMQ (<i>Standardized MedDRA Query</i> , standardiseeritud MedDRA päring) „vaksineerimisjärgsed generaliseerunud konvulsiivsed krambihood“;
-	entsefaliit (entsefalomüeliit)	kitsas SMQ „mittenakkav entsefaliit“;
-	vaskuliit	kitsas SMQ „vaskuliit“;
-	Guillain-Barré sündroom	kitsas SMQ „Guillain-Barré sündroom“;
-	demüelinisatsioon	kitsas SMQ „demüelinisatsioon“ (kuna ka GBS (Guillain-Barré sündroom) kuulub selle SMQ alla, esineb nende kahe kategooria osas juhtumite arvu kattumine);
-	Belli parees	PT-d „näohalvatus“, „näoparees“, „näonärvi kahjustus“, „okulofatsiaalne paralüüs“, „Belli parees“;
-	immuuntrombotsütopeenia	HLT (<i>higher level term</i> , kõrgema taseme termin) „immuuntrombotsütopeenia“.
4. Tõsised loetlemata kõrvaltoimed (SOC, PT-d), jaotatuna vastavalt teate tüübile (arstlikult kinnitatud või mitteametlikult kinnitatud) ja tõsidusele aruandeperioodi jooksul ning kumulatiivselt.
5. Kõik spontaansed kõrvaltoimed vanusegruppide kaupa (SOC ja PT), jaotatuna vastavalt teate tüübile (arstlikult kinnitatud või mitteametlikult kinnitatud) ja tõsidusele aruandeperioodi jooksul ning kumulatiivselt.

6. Kõik rasedatel naistel esinevad spontaansed kõrvaltoimed (SOC, PT-d), jaotatuna vastavalt teate tüübile (arstlikult kinnitatud või mittearstlikult kinnitatud) aruandeperioodi jooksul ning kumulatiivselt.

Andmete kogumisel tuleb kinni pidada järgmistest põhimõtetest:

- Peale tabeli 1 põhinevad kõik tabelid kõrvaltoimete arvul (esitatud PT tasandil, klassifitseeritud SOC alusel), aga mitte juhtude arvu alusel.
- Kõik tabelid koostatakse üldiste ja mitte ravimispetsiifiliste andmete põhjal¹. Ravimispetsiifilisi andmeid võib hinnata signaalide läbitöötamise ajal.
- "Kumulatiivselt" tähendab alates vaktsiini kasutamisest; kõrvaltoimeid, millest pole huviperioodil teatatud, ei tuleks tabelites näidata.
- Kõik mittearstlikult kinnitatud kõrvaltoimed on need, mis on andmebaasi sisestatud andmete sulgemise ajaks. Need, mis pole veel sisestatud, tuleks esitada järgmises lihtsustatud perioodilises ohutusaruandes (L-POA).
- Surmaga lõppenud juhtumite skemaatiline esitus on antud lisas.

Samuti tuleks esitada lühike kokkuvõte, kus on välja toodud kehtivad signaalid ja asjakohased valdkonnad, võttes arvesse informatsiooni, mis tuleneb tugevdatud ravimiohutuse järelevalvest (*Enhanced Safety Surveillance*, ESS). Paljude signaalide puhul võib signaalide läbitöötamist prioriseerida ja signaale hõlmava täieliku hindamisaruande esitamiseks tuleks anda asjakohased tähtsused.

Vaktsiini turustamise aruanne

Selleks et ohutusaruanne konteksti panna, tuleb lisada kokkuvõte vaktsiini turustamisest ja tuleb esitada üksikasjalikult turustatud vaktsiiniannuste arv:

- i) EL-i liikmesriikides aruandeperioodil vastavalt partii numbrile;
- ii) EL-i liikmesriikides kokku ja
- iii) ülejäänud riikides.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

¹ Baseerub oletusel, et enamikel juhtudel ei ole toote nimetust teatatud.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloo hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Pandeemia ajal kogub taotleja andmeid pandeemiavaktsiini kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta ning esitab selle informatsiooni hindamiseks CHMP-le (inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee).	Sõltuvalt sellest, millal pandeemia aset leidis ja pärast vaktsiini kasutuselevõtmist.
Pandeemia ajal viib taotleja läbi tugevdatud ravimiohutuse järelevalve, nagu on kindlaks määratud riskijuhtimiskavas.	Sõltuvalt sellest, millal pandeemia aset leidis ja pärast vaktsiini kasutuselevõtmist.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP SÜSTLI JAOKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Foclivia süstesuspensioon süstlis

Pandeemilise gripi vaktsiin (pinnaantigeenid, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab: toimeained: gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas), paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades ja adjuveeritud MF59C.1-ga, tüvedest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammi hemaglutiniini

Abiaine vaktsiinile: MF59C.1 õli-vees-emulsioon, mis sisaldab polüsorbaat 80-ga ja sorbitaantriolaadiga tsitraatpuhvris (naatriumsitraat, sidrunhape) stabiliseeritud skvaleeni (õlifaasis).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, kaltsiumkloriididihüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon.

1 üheannuseline (0,5 ml) nõelaga süstel

1 üheannuseline (0,5 ml) nõelata süstel

10 üheannuselist (0,5 ml) nõelaga süstlit

10 üheannuselist (0,5 ml) nõelata süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Manustada intramuskulaarselt deltalihasesse.

Hoiatus. Mitte süstida intravaskulaarselt või intradermaalselt.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist õrnalt loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/577/001 1 nõelaga süstel
EU/1/09/577/002 10 nõelaga süstlit
EU/1/09/577/005 1 nõelata süstel
EU/1/09/577/006 10 nõelata süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP ÜHEANNUSELISE VIAALI JAOKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Foclivia süstesuspensioon

Pandeemilise gripi vaktsiin (pinnaantigeenid, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab: toimeained: gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas), paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades ja adjuveeritud MF59C.1-ga, tüvedest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammi hemaglutiniini

Abiaine vaktsiinile: MF59C.1 õli-vees-emulsioon, mis sisaldab polüsorbaat 80-ga ja sorbitaantriolaadiga tsitraatpuhvril (naatriumtsitraat, sidrunhape) stabiliseeritud skvaleeni (õlifaasis).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, kaltsiumkloriididihüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon.

Viaal

10 üheannuselist

1 annus (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Manustada intramuskulaarselt deltalihasesse.

Hoiatus. Mitte süstida intravaskulaarselt või intradermaalselt.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist õrnalt loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/577/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 10-ANNUSELISE VIAALI JAOKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Foclivia süstesuspensioon mitmeannuselises viaalis
Pandeemilise gripi vaktsiin (pinnaantigeenid, inaktiveeritud, adjuveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab: toimeained: gripiviiruse pinnaantigeenid (hemaglutiniin ja neuraminidaas), paljundatud tervete kanade viljastatud kanamunades ja adjuveeritud MF59C.1-ga, tüvedest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammi hemaglutiniini

Abiaine vaktsiinile: MF59C.1 õli-vees-emulsioon, mis sisaldab polüsorbaat 80-ga ja sorbitaantriolaadiga tsitraatpuhvril (naatriumtsitraat, sidrunhape) stabiliseeritud skvaleeni (õlifaasis).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, kaltsiumkloriididihüdraat, tiomersaal, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon.
Viaal
10 kümneannuselist
1 annus (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Manustada intramuskulaarselt deltalihasesse.

Hoiatus. Mitte süstida intravaskulaarselt või intradermaalselt.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist õrnalt loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/577/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL SILT SÜSTLI JA ÜHEANNUSELISE VIAALI KOHTA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE
--

Foclivia süstevedelik
Pandeemilise gripi vaktsiin (pinnaantigeenid, inaktiveeritud, adjuveeritud)
Süstimine intramuskulaarselt deltalihasesse.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist õrnalt loksutada.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

Üks annus (0,5 ml)

6. MUU

Seqirus S.r.l. - Itaalia
Hoida külmkapis.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT 10-ANNUSELISE VIAALI KOHTA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Foclivia süstevedelik
Pandeemilise gripi vaktsiin (pinnaantigeenid, inaktiveeritud, adjuveeritud)
Süstimine intramuskulaarselt deltalihasesse.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist õrnalt loksutada.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml viaal, sisaldab 10 annust (0,5 ml/annus)

6. MUU

Seqirus S.r.l. - Itaalia
Hoida külmkapis.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Foclivia süstesuspensioon süstlis

Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeenid, inaktiveeritud, adjuveeritud)

Enne vaktsiini kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile olulist teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Foclivia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Foclivia manustamist
3. Kuidas Focliviast manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Focliviast säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Foclivia ja milleks seda kasutatakse

Foclivia on vaktsiin, mis on ette nähtud manustamiseks gripi ennetamise eesmärgil ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral.

Pandeemiline gripp on gripp, mis esineb intervallidega, mis võivad olla vahemikus vähem kui 10 aastat või enam kui parkümmend aastat. See levib kiiresti kogu maailmas. Pandeemilise gripi haigusnähud on sarnased tavalise gripiga, kuid võivad olla tõsisemad.

See on ette nähtud kasutamiseks H5N1 tüüpi viiruse tekitatud gripi profülaktikaks.

Kui inimesele manustatakse vaktsiini, hakkab keha loomulik kaitsesüsteem (immuunsüsteem) ise tootma kaitset (antikehasid) haiguse vastu. Ükski vaktsiini koostisosadest grippi ei põhjusta.

Nagu kõikide vaktsiinidega, ei pruugi Foclivia tagada täielikku kaitset kõikidel vaktsineeritudel.

2. Mida on vaja teada enne Foclivia manustamist

Teile ei tohi Focliviast manustada, kui:

- teil on esinenud tõsine allergiline reaktsioon (nt eluohtlik) Foclivia ükskõik millise koostisosa suhtes,
- te olete allergiline (ülitundlik) gripivaktsiini või Foclivia mõne koostisosa suhtes,
- te olete allergiline kanamunade, kanamunavalgu, ovalbumiini suhtes,
- te olete allergiline kanamütsiinsulfaadi ja neomütsiinsulfaadi (antibiootikumid), hüdrokortisooni, formaldehüüdi, tsetüültrimetüülammooniumbromiidi (CTAB) suhtes.
- Allergilise reaktsiooni nähtudeks võivad olla sügelev nahalööve, õhupuudus ja näo või keele turse.
- Siiski, pandeemilises situatsioonis võib teile manustada vaktsiini. Seda juhul, kui käepärast on kohene meditsiiniline abi allergilise reaktsiooni raviks.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle vaktsiini saamist rääkige oma arsti või meditsiiniõega:

- kui tunnete palavikutunnet,
- kui teil on ükskõik milline haigus või infektsioon,
- kui te saate immunosupressiivset ravi, nt kortikosteroidravi või keemiaravi vähi korral, või kui teil on ükskõik milline nakkushaiguste suhtes vastuvõtvals muutuv seisund (immuunpuudulikkuse seisundid).

Palun teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil on veritsemise probleem või kui teil tekivad kergesti verevalumid.

Arst peaks teid teavitama krampide tekkimise võimalikkusest, eriti kui teil on varasemalt esinenud epilepsiat.

Minestamine võib tekkida enne või pärast süstimist. Seetõttu tuleks arsti või meditsiiniõde teavitada, kui teil on varasemalt tekkinud minestamist süstimise ajal.

Foclivia ei pruugi täielikult kaitsta kõiki vaktsineeritud, eriti eakaid ja neid, kelle immuunsüsteem on nõrgenenud, nt HIV-ga patsiendid, ega neid, kes põevad selliseid kroonilisi haigusi nagu suhkurtõbi, kopsuhaigus või südamehaigus. Teatage oma arstile, kui teil on nõrk immuunsüsteem või krooniline põhihaigus.

Kui teil esineb ükskõik milline nimetatud tunnustest, INFORMEERIGE OMA ARSTI VÕI MEDITSIINIÕDE, sest vaktsineerimine ei pruugi olla soovitatav või tuleb edasi lükata.

Muud ravimid ja Foclivia

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Focliviati võib manustada samaaegselt adjuveerimata hooajaliste gripivaktsiinidega. Teavet Foclivia manustamise kohta koos muude kui gripiviiruse vaktsiinidega ei ole. Kui Foclivia manustamist koos teiste vaktsiinidega pole võimalik vältida, tuleb kasutatavad vaktsiinid süstida erinevatesse jäsemetesse. Sel juhul peate olema teadlik sellest, et kõrvalnähud võivad olla palju intensiivsemad.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Teie arst peab hindama vaktsineerimisest saadavat kasu ja võimalikke riske.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4. „Võimalikud kõrvaltoimed“ loetletud kõrvaltoimed võivad omada mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Foclivia sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Foclivia sisaldab annuse kohta vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ja vähem kui 1 mmol kaaliumi (39 mg). See on praktiliselt naatriumi- ja kaaliumivaba.

3. Kuidas Focliviati manustatakse

Vaktsiini manustab vastavalt ametlikele soovitudele teie arst või meditsiiniõde.

Vaktsiiniannus (0,5 ml) süstitakse õlavarde (deltalihasesse) või reie ülaossa, olenevalt lihasmassist.

Vaktsiini teine annus tuleb manustada vähemalt 3 nädala pärast.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Foclivia põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge kohe oma arstile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib järgmine kõrvaltoime – võite vajada kiireloomulist arstiabi või haiglaravi:

- hingamisraskus, pearinglus, nõrk ja kiire pulss ja nahalööve, mis on anafülaktilise reaktsiooni (väga raske allergiline reaktsioon) sümptomid

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud Foclivia kasutamisel kliinilistes uuringutes.

Väga sage (tekib rohkem kui 1 kasutajal 10st):

- Valu/valulikkus süstekohas
- Naha kõvenemine süstekohas
- Süstekoha punetus
- Süstekoha paistetus
- Verevalum süstekohas*
- Valutavad lihased
- Peavalu
- Väsimus
- Üldine halb enesetunne
- Värisemine
- Higistamine*
- Iiveldus*
- Söömisharjumuste muutus**
- Kõhulahtisus
- Oksendamine
- Higistamine ja ebatavaline higistamine**
- Unisus**
- Ärrituvus**
- Ebatavaline nutmine**
- Palavik***

** Esinemissagedus sage täiskasvanutel ja eakatel*

*** Esines ainult imikutel ja 6 kuni 35 kuu vanustel väikelastel*

**** Esinemissagedus väga sage ainult 6 kuu kuni 8 aasta vanustel lastel. Esinemissagedus sage noorukitel ja täiskasvanutel (9–60 aastat) ja aeg-ajalt eakatel (üle 61 aasta)*

Sage (tekib 1...10 kasutajal 100st):

- Liigesevalu
- Süstekoha veritsemine
- Isutus

Aeg-ajalt (tekib 1 kuni 10 kasutajal 1000st)

- Nõgestõbi (urtikaaria)

Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja kaovad 3 päeva jooksul ilma ravita. Kui kõrvaltoimed jäävad püsima, PIDAGE NÕU OMA ARSTIGA.

Kõrvaltoimed kroonilise põhihaigusega, nt diabeedi, kopsuhaiguse või südamehaigusega, ja nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel (nt HIV-ga patsiendid)

Selles ravirühmas väga sageli teatatud kõrvaltoimed olid iiveldus, liigesevalu, kõhulahtisus ja isutus. Lisaks teatati sageli oksendamisest.

Muud rutiinsel kasutamisel ilmnunud harvaesinevad kõrvaltoimed

Allpool loetletud täiendavaid kõrvaltoimeid on esinenud Focliviaga sarnase ja sama adjuvandiga teise vaktsiiniga nimega Focetria H1N1v vaktsineerimisele järgnenud päevadel või nädalatel. Need kõrvaltoimed võivad ilmneda Focliviaga.

- Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas
 - sügelemine
 - naha ja limaskestade lööve või paistetus
 - angioödeem (allergilisest reaktsioonist tingitud ebanormaalne naha tursumine, üldjuhul silmade, huulte, keele, käte- ja jalgade piirkonnas)
- Seedetrakti häired, nagu
 - kõhuvalu
- Pearinglus, uimasus
- Neuroloogilised häired, nagu
 - äge torkiv või tukslev valu piki üht või mitut närvi
 - surin
 - krambid
 - neuriit (närvipõletik)
 - sünnikoop või presünnikoop (minestamine või minestustunne)
- Lümfisõlmede paistetus, palpitatsioonid (ebaregulaarsed või tugevad südamelöögid), tahhükardia (tavapärasest kiiremad südamelöögid), nõrkus, valu jäsemetes, kõha ja astenia (ebatavaline nõrkus).
- Allergilised reaktsioonid, millega võib kaasneda hingamispuudulikkus, hingeldamine, kurgu paistetus, või mis võivad viia ohtliku vererõhu languseni, mis omakorda võib ravi puudumisel šokki põhjustada. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ning hoiavad hädaabi vahendeid käepärast.

Peale selle on allpool loetletud kõrvaltoimeid esinenud mõni päev või mõni nädal pärast vaktsineerimist adjuvandiga ja ilma adjuvandita vaktsiinidega, mida manustatakse rutiinselt igal aastal sesoonse gripi ennetamiseks. Neid kõrvaltoimeid võib esineda ka Foclivia kasutamisel.

- Väike vereliistakute arv, mis võib põhjustada veritsust või siniseid plekke.
- Vaskuliit (veresoontepõletik, mis põhjustab nahalöövet, valu liigestes ja neeruprobleeme).
- Multiformne erüteem (allergilise nahareaktsiooni vorm, mida kutsuvad esile ravimid, infektsioonid või haigus).
- Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit (kesknärvisüsteemi põletik), ja paralüüsi vorm, mida nimetatakse Guillaini-Barré sündroomiks.
- Turse, valu ja punetus süstekohas mõõtmatega üle 10 cm, mis kestab üle ühe nädala (tselluliidilaadne reaktsioon süstekohas).
- Süstitud jäseme ulatuslik turse, mis püsib üle ühe nädala.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Foclivat säilitada

Hoidke see vaktsiin laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Focliviati pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast (Kõlblik kuni:). Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Kül muda lastud vaktsiin tuleb ära visata. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Foclivia sisaldab

- Toimeaine:

Vaktsiini toimeaineteks on puhastatud viirusvalgud (nimetatakse hemaglutiniiniks ja neuraminidaasiks). Need on isoleeritud gripiviiruse osakeste pinnalt; viirust paljundatakse tervete kanade viljastatud kanamunades ja inaktiveeritakse formaldehüüdis. Need viirusvalgud valmistatakse gripiviiruse tüvest, mis vastab Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitudele ja EL-i otsusele ametlikult välja kuulutatud pandeemia olukorras.

Üks annus (0,5 ml) vaktsiini sisaldab vähemalt 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini, mis pärineb järgmisest soovitatud gripiviiruse tüvest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Abiaine vaktsiinile:

Vaktsiin sisaldab vaktsiini abiainet (skvaleeni sisaldav ühend), et stimuleerida paremat vastust. Vaktsiini abiaine sisaldab ka polüsorbaati 80-t ja sorbitaantriolaadi tsitraatpuhvris (naatriumtsitraat, sidrunhape).

- Abiained:

Abiained on: naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, kaltsiumkloriididihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Foclivia välja näeb ja pakendi sisu

Foclivia on piimjasvalge vedelik.

See on saadaval kasutamiskõlblik süstlis, mis sisaldab ühte süsteannust (0,5 ml), pakendis 1 või 10, nõelaga või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itaalia

Tootja

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Foclivia on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised vaktsiini manustamiseks:

Vaktsiini ei tohi mitte mingil juhul manustada intravaskulaarselt ega intradermaalselt. Foclivia subkutaanselt manustamise kohta andmed puuduvad.

Luer-Lock süsteemiga nõelata süstli kasutamisel eemaldage otsakork, pöörates seda vastupäeva. Pärast korgi eemaldamist kinnitage nõel süstlile, pöörates seda päripäeva kuni lukustumiseni. Kui nõel on lukustunud, eemaldage nõelakaitse ja manustage vaktsiin.

Kasutusvalmis süstlis on ühekordne 0,5 ml süsteannus.

Enne kasutamist õrnalt raputada. Pärast loksutamist näeb Foclivia tavaliselt välja nagu piimjas suspensioon.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Foclivia süstesuspensioon

Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeenid, inaktiveeritud, adjuveeritud)

Enne vaktsiini kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile olulist teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Foclivia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Foclivia manustamist
3. Kuidas Focliviast manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Focliviast säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Foclivia ja milleks seda kasutatakse

Foclivia on vaktsiin, mis on ette nähtud manustamiseks gripi ennetamise eesmärgil ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral.

Pandeemiline gripp on gripp, mis esineb intervallidega, mis võivad olla vahemikus vähem kui 10 aastat või enam kui parkümmend aastat. See levib kiiresti kogu maailmas. Pandeemilise gripi haigusnähud on sarnased tavalise gripiga, kuid võivad olla tõsisemad.

See on ette nähtud kasutamiseks H5N1 tüüpi viiruse tekitatud gripi profülaktikaks.

Kui inimesele manustatakse vaktsiini, hakkab keha loomulik kaitsesüsteem (immuunsüsteem) ise tootma kaitset (antikehasid) haiguse vastu. Ükski vaktsiini koostisosadest grippi ei põhjusta.

Nagu kõikide vaktsiinidega, ei pruugi Foclivia tagada täielikku kaitset kõikidel vaktsineeritudel.

2. Mida on vaja teada enne Foclivia manustamist

Teile ei tohi Focliviast manustada, kui:

- teil on esinenud tõsine allergiline reaktsioon (nt eluohtlik) Foclivia ükskõik millise koostisosa suhtes,
- te olete allergiline (ülitundlik) gripivaktsiini või Foclivia mõne koostisosa suhtes,
- te olete allergiline kanamunade, kanamunavalgu, ovalbumiini suhtes,
- te olete allergiline kanamütsiinsulfaadi ja neomütsiinsulfaadi (antibiootikumid), formaldehüüdi, hüdrokortisooni, tsetüültrimetüülammooniumbromiidi (CTAB) suhtes.
- Allergilise reaktsiooni nähtudeks võivad olla sügelev nahalööve, õhupuudus ja näo või keele turse.
- Siiski, pandeemilises situatsioonis võib teile manustada vaktsiini. Seda juhul, kui käepärast on kohene meditsiiniline abi allergilise reaktsiooni raviks.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle vaktsiini saamist rääkige oma arsti või meditsiiniõega:

- kui tunnete palavikutunnet,
- kui teil on ükskõik milline haigus või infektsioon,
- kui te saate immunosupressiivset ravi, nt kortikosteroidravi või keemiaravi vähi korral, või kui teil on ükskõik milline nakkushaiguste suhtes vastuvõtvals muutuv seisund (immuunpuudulikkuse seisundid).

Palun teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil on veritsemise probleem või kui teil tekivad kergesti verevalumid.

Arst peaks teid teavitama krampide tekkimise võimalikkusest, eriti kui teil on varasemalt esinenud epilepsiat.

Minestamine võib tekkida enne või pärast süstimist. Seetõttu tuleks arsti või meditsiiniõde teavitada, kui teil on varasemalt tekkinud minestamist süstimise ajal.

Foclivia ei pruugi täielikult kaitsta kõiki vaktsineeritud, eriti eakaid ja neid, kelle immuunsüsteem on nõrgenenud, nt HIV-ga patsiendid, ega neid, kes põevad selliseid kroonilisi haigusi nagu suhkurtõbi, kopsuhaigus või südamehaigus. Teatage oma arstile, kui teil on nõrk immuunsüsteem või krooniline põhihaigus.

Kui teil esineb ükskõik milline nimetatud tunnustest, INFORMEERIGE OMA ARSTI VÕI MEDITSIINIÕDE, sest vaktsineerimine ei pruugi olla soovitatav või tuleb edasi lükata.

Muud ravimid ja Foclivia

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Focliviati võib manustada samaaegselt adjuveerimata hooajaliste gripivaktsiinidega. Teavet Foclivia manustamise kohta koos muude kui gripiviiruse vaktsiinidega ei ole. Kui Foclivia manustamist koos teiste vaktsiinidega pole võimalik vältida, tuleb kasutatavad vaktsiinid süstida erinevatesse jäsemetesse. Sel juhul peate olema teadlik sellest, et kõrvalnähud võivad olla palju intensiivsemad.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Teie arst peab hindama vaktsineerimisest saadavat kasu ja võimalikke riske.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4. „Võimalikud kõrvaltoimed“ loetletud kõrvaltoimed võivad omada mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Foclivia sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Foclivia sisaldab annuse kohta vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ja vähem kui 1 mmol kaaliumi (39 mg). See on praktiliselt naatriumi- ja kaaliumivaba.

3. Kuidas Focliviati manustatakse

Vaktsiini manustab vastavalt ametlikele soovitudele teie arst või meditsiiniõde.

Vaktsiiniannus (0,5 ml) süstitakse õlavarde (deltalihasesse) või reie ülaossa, olenevalt lihasmassist.

Vaktsiini teine annus tuleb manustada vähemalt 3 nädala pärast.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Foclivia põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge kohe oma arstile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib järgmine kõrvaltoime – võite vajada kiireloomulist arstiabi või haiglaravi:

- hingamisraskus, pearinglus, nõrk ja kiire pulss ja nahalööve, mis on anafülaktilise reaktsiooni (väga raske allergiline reaktsioon) sümptomid

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud Foclivia kasutamisel kliinilistes uuringutesa.

Väga sage (tekib rohkem kui 1 kasutajal 10st):

- Valu/valulikkus süstekohas
- Naha kõvenemine süstekohas
- Süstekoha punetus
- Süstekoha paistetus
- Verevalum süstekohas*
- Valutavad lihased
- Peavalu
- Väsimus
- Üldine halb enesetunne
- Värisemine
- Higistamine*
- Iiveldus*
- Söömisharjumuste muutus**
- Kõhulahtisus
- Oksendamine
- Higistamine ja ebatavaline higistamine**
- Unisus**
- Ärrituvus**
- Ebatavaline nutmine**
- Palavik***

** Esinemissagedus sage täiskasvanutel ja eakatel*

*** Esines ainult imikutel ja 6 kuni 35 kuu vanustel väikelastel*

**** Esinemissagedus väga sage ainult 6 kuu kuni 8 aasta vanustel lastel. Esinemissagedus sage noorukitel ja täiskasvanutel (9–60 aastat) ja aeg-ajalt eakatel (üle 61 aasta)*

Sage (tekib 1...10 kasutajal 100st):

- Liigesevalu
- Süstekoha veritsemine
- Isutus

Aeg-ajalt (tekib 1 kuni 10 kasutajal 1000st)

- Nõgestõbi (urtikaaria)

Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja kaovad 3 päeva jooksul ilma ravita. Kui kõrvaltoimed jäävad püsima, PIDAGE NÕU OMA ARSTIGA.

Kõrvaltoimed kroonilise põhihaigusega, nt diabeedi, kopsuhaiguse või südamehaigusega, ja nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel (nt HIV-ga patsiendid)

Selles ravirühmas väga sageli teatatud kõrvaltoimed olid iiveldus, liigesevalu, kõhulahtisus ja isutus. Lisaks teatati sageli oksendamisest.

Muud rutiinsel kasutamisel ilmnunud harvaesinevad kõrvaltoimed

Allpool loetletud täiendavaid kõrvaltoimeid on esinenud Focliviaga sarnase ja sama adjuvandiga teise vaktsiiniga nimega Focetria H1N1v vaktsineerimisele järgnenud päevadel või nädalatel. Need kõrvaltoimed võivad ilmned Focliviaga.

- Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas
 - sügelemine
 - naha ja limaskestade lööve või paistetus
 - angioödeem (allergilisest reaktsioonist tingitud ebanormaalne naha tursumine, üldjuhul silmade, huulte, keele, käte ja jalgade piirkonnas)
- Seedetrakti häired, nagu
 - kõhuvalu
- Pearinglus, uimasus
- Neuroloogilised häired, nagu
 - äge torkiv või tukslev valu piki üht või mitut närvi
 - surin
 - krampid
 - neuriit (närvipõletik)
 - sünnikoop või presünnikoop (minestamine või minestustunne)
- Lümfisõlmede paistetus, palpitatsioonid (ebaregulaarsed või tugevad südamelöögid), tahhükardia (tavapärasest kiiremad südamelöögid), nõrkus, valu jäsemetes, kõha ja astenia (ebatavaline nõrkus).
- Allergilised reaktsioonid, millega võib kaasneda hingamispuudulikkus, hingeldamine, kurgu paistetus, või mis võivad viia ohtliku vererõhu languseni, mis omakorda võib ravi puudumisel šokki põhjustada. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ning hoiavad hädaabi vahendeid käepärast.

Peale selle on allpool loetletud kõrvaltoimeid esinenud mõni päev või mõni nädal pärast vaktsineerimist adjuvandiga ja ilma adjuvandita vaktsiinidega, mida manustatakse rutiinselt igal aastal sesoonse gripi ennetamiseks. Neid kõrvaltoimeid võib esineda ka Foclivia kasutamisel.

- Väike vereliistakute arv, mis võib põhjustada veritsust või siniseid plekke.
- Vaskuliit (veresoontepõletik, mis põhjustab nahalöövet, valu liigestes ja neeruprobleeme).
- Multiformne erüteem (allergilise nahareaktsiooni vorm, mida kutsuvad esile ravimid, infektsioonid või haigus).
- Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit (kesknärvisüsteemi põletik), ja paralüüsi vorm, mida nimetatakse Guillaini-Barré sündroomiks.
- Turse, valu ja punetus süstekohas mõõtmatega üle 10 cm, mis kestab üle ühe nädala (tselluliidilaadne reaktsioon süstekohas).
- Süstitud jäseme ulatuslik turse, mis püsib üle ühe nädala.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Foclivat säilitada

Hoidke see vaktsiin laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Foclivat pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast (Kõlblik kuni 😊). Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Kül muda lastud vaktsiin tuleb ära visata. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Foclivia sisaldab

- Toimeaine:

Vaktsiini toimeaineteks on puhastatud viirusvalgud (nimetatakse hemaglutiniiniks ja neuraminidaasiks). Need on isoleeritud gripiviiruse osakeste pinnalt; viirust paljundatakse tervete kanade viljastatud kanamunades ja inaktiveeritakse formaldehüüdis. Need viirusvalgud valmistatakse gripiviiruse tüvest, mis vastab Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitustele ja EL-i otsusele ametlikult välja kuulutatud pandeemia olukorras.

Üks annus (0,5 ml) vaktsiini sisaldab vähemalt 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini, mis pärineb järgmisest soovitatud gripiviiruse tüvest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Abiaine vaktsiinile:

Vaktsiin sisaldab vaktsiini abiainet (skvaleeni sisaldav ühend), et stimuleerida paremat vastust. Vaktsiini abiaine sisaldab ka polüsorbaat 80-t ja sorbitaantriolaadi tsitraatpuhvris (naatriumtsitraat, sidrunhape).

- Abiained:

Abiained on: naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, kaltsiumkloriididihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Foclivia välja näeb ja pakendi sisu

Foclivia on piimjasvalge vedelik.

See on saadaval viaalis, mis sisaldab ühte süsteannust (0,5 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

Tootja

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Foclivia on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Üheannuseline viaal: ühes viaalis on ühekordne 0,5 ml süsteannus.

Vaktsiini manustamise juhised:

Vaktsiini ei tohi mitte mingil juhul manustada intravaskulaarselt ega intradermaalselt. Foclivia subkutaanselt manustamise kohta andmed puuduvad.

Enne kasutamist õrnalt raputada. Pärast loksutamist näeb Foclivia tavaliselt välja nagu piimjas suspensioon.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Foclivia süstesuspensioon mitmeannuselises viaalis

Pandeemilise gripi vaktsiin (H5N1) (pinnaantigeenid, inaktiveeritud, adjuveeritud)

Enne vaktsiini kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile olulist teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Foclivia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Foclivia manustamist
3. Kuidas Focliviast manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Focliviast säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Foclivia ja milleks seda kasutatakse

Foclivia on vaktsiin, mis on ette nähtud manustamiseks gripi ennetamise eesmärgil ametlikult välja kuulutatud pandeemia korral.

Pandeemiline gripp on gripp, mis esineb intervallidega, mis võivad olla vahemikus vähem kui 10 aastat või enam kui parkümmend aastat. See levib kiiresti kogu maailmas. Pandeemilise gripi haigusnähud on sarnased tavalise gripiga, kuid võivad olla tõsisemad.

See on ette nähtud kasutamiseks H5N1 tüüpi viiruse tekitatud gripi profülaktikaks.

Kui inimesele manustatakse vaktsiini, hakkab keha loomulik kaitsesüsteem (immuunsüsteem) ise tootma kaitset (antikehasid) haiguse vastu. Ükski vaktsiini koostisosadest grippi ei põhjusta.

Nagu kõikide vaktsiinidega, ei pruugi Foclivia tagada täielikku kaitset kõikidel vaktsineeritudel.

2. Mida on vaja teada enne Foclivia manustamist

Teile ei tohi Focliviast manustada, kui:

- teil on esinenud tõsine allergiline reaktsioon (nt eluohtlik) Foclivia ükskõik millise koostisosa suhtes,
- te olete allergiline (ülitundlik) gripivaktsiini või Foclivia mõne koostisosa suhtes,
- te olete allergiline kanamunade, kanamunavalgu, ovalbumiini suhtes,
- te olete allergiline kanamütsiinsulfaadi ja neomütsiinsulfaadi (antibiootikumid), formaldehüüdi, hüdrokortisooni, tsetüültrimetüülammooniumbromiidi (CTAB) suhtes.
- Allergilise reaktsiooni nähtudeks võivad olla sügelev nahalööve, õhupuudus ja näo või keele turse.
- Siiski, pandeemilises situatsioonis võib teile manustada vaktsiini. Seda juhul, kui käepärast on kohene meditsiiniline abi allergilise reaktsiooni raviks.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle vaktsiini saamist rääkige oma arsti või meditsiiniõega:

- kui tunnete palavikutunnet,
- kui teil on ükskõik milline haigus või infektsioon,
- kui te saate immunosupressiivset ravi, nt kortikosteroidravi või keemiaravi vähi korral, või kui teil on ükskõik milline nakkushaiguste suhtes vastuvõtvals muutuv seisund (immuunpuudulikkuse seisundid).

Palun teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil on veritsemise probleem või kui teil tekivad kergesti verevalumid.

Arst peaks teid teavitama krampide tekkimise võimalikkusest, eriti kui teil on varasemalt esinenud epilepsiat.

Minestamine võib tekkida enne või pärast süstimist. Seetõttu tuleks arsti või meditsiiniõde teavitada, kui teil on varasemalt tekkinud minestamist süstimise ajal.

Foclivia ei pruugi täielikult kaitsta kõiki vaktsineeritud, eriti eakaid ja neid, kelle immuunsüsteem on nõrgenenud, nt HIV-ga patsiendid, ega neid, kes põevad selliseid kroonilisi haigusi nagu suhkurtõbi, kopsuhaigus või südamehaigus. Teatage oma arstile, kui teil on nõrk immuunsüsteem või krooniline põhihaigus.

Kui teil esineb ükskõik milline nimetatud tunnustest, **INFORMEERIGE OMA ARSTI VÕI MEDITSIINIÕDE**, sest vaktsineerimine ei pruugi olla soovitatav või tuleb edasi lükata.

Muud ravimid ja Foclivia

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Focliviati võib manustada samaaegselt adjuveerimata hooajaliste gripivaktsiinidega. Teavet Foclivia manustamise kohta koos muude kui gripiviiruse vaktsiinidega ei ole. Kui Foclivia manustamist koos teiste vaktsiinidega pole võimalik vältida, tuleb kasutatavad vaktsiinid süstida erinevatesse jäsemetesse. Sel juhul peate olema teadlik sellest, et kõrvalnähud võivad olla palju intensiivsemad.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Teie arst peab hindama vaktsineerimisest saadavat kasu ja võimalikke riske.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4. „Võimalikud kõrvaltoimed“ loetletud kõrvaltoimed võivad omada mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Foclivia sisaldab tiomersaali

Foclivia sisaldab säilitusainena tiomersaali ja on võimalik, et võite kogeda allergilist reaktsiooni. Informeerige oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Foclivia sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Foclivia sisaldab annuse kohta vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ja vähem kui 1 mmol kaaliumi (39 mg). See on praktiliselt naatriumi- ja kaaliumivaba.

3. Kuidas Foclivia manustatakse

Vaktsiini manustab vastavalt ametlikele soovitudele teie arst või meditsiiniõde.

Vaktsiiniannus (0,5 ml) süstitakse õlavarde (deltalihasesse) või reie ülaossa, olenevalt lihasmassist.

Vaktsiini teine annus tuleb manustada vähemalt 3 nädala pärast.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Foclivia põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge kohe oma arstile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib järgmine kõrvaltoime – võite vajada kiireloomulist arstiabi või haiglaravi:

- hingamisraskus, pearinglus, nõrk ja kiire pulss ja nahalööve, mis on anafülaktilise reaktsiooni (väga raske allergiline reaktsioon) sümptomid

Allpool loetletud kõrvaltoimed on esinenud Foclivia kasutamisel kliinilistes uuringutes.

Väga sage (tekib rohkem kui 1 kasutajal 10st):

- Valu/valulikkus süstekohas
- Naha kõvenemine süstekohas
- Süstekoha punetus
- Süstekoha paistetus
- Verevalum süstekohas*
- Valutavad lihased
- Peavalu
- Väsimus
- Üldine halb enesetunne
- Värisemine
- Higistamine*
- Iiveldus*
- Söömisharjumuste muutus**
- Kõhulahtisus
- Oksendamine
- Higistamine ja ebatavaline higistamine**
- Unisus**
- Ärrituvus**
- Ebatavaline nutmine**
- Palavik***

** Esinemissagedus sage täiskasvanutel ja eakatel*

*** Esines ainult imikutel ja 6 kuni 35 kuu vanustel väikelastel*

**** Esinemissagedus väga sage ainult 6 kuu kuni 8 aasta vanustel lastel. Esinemissagedus sage noorukitel ja täiskasvanutel (9–60 aastat) ja aeg-ajalt eakatel (üle 61 aasta)*

Sage (tekib 1...10 kasutajal 100st):

- Liigesevalu
- Süstekoha veritsemine
- Isutus

Aeg-ajalt (tekib 1 kuni 10 kasutajal 1000st)

- Nõgestõbi (urtikaaria)

Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja kaovad 3 päeva jooksul ilma ravita. Kui kõrvaltoimed jäävad püsima, PIDAGE NÕU OMA ARSTIGA.

Kõrvaltoimed kroonilise põhihaigusega, nt diabeedi, kopsuhaiguse või südamehaigusega, ja nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel (nt HIV-ga patsiendid)

Selles ravirühmas väga sageli teatatud kõrvaltoimed olid iiveldus, liigesevalu, kõhulahtisus ja isutus. Lisaks teatati sageli oksendamisest.

Muud rutiinsel kasutamisel ilmnenu harvaesinevad kõrvaltoimed

Allpool loetletud täiendavaid kõrvaltoimeid on esinenud Focliviaga sarnase ja sama adjuvandiga teise vaktsiiniga nimega Focetria H1N1v vaktsineerimisele järgnenud päevadel või nädalatel. Need kõrvaltoimed võivad ilmneda Focliviaga.

- Üldised nahareaktsioonid, sealhulgas
 - sügelemine
 - naha ja limaskestade lööve või paistetus
 - angioödeem (allergilisest reaktsioonist tingitud ebanormaalne naha tursumine, üldjuhul silmade, huulte, keele, käte ja jalgade piirkonnas).
- Seedetrakti häired, nagu
 - kõhuvalu
- Pearinglus, uimasus
- Neuroloogilised häired, nagu
 - äge torkiv või tukslev valu piki üht või mitut närvi
 - surin
 - krambid
 - neuriit (närvipõletik)
 - sünnikoop või presünnikoop (minestamine või minestustunne)
- Lümfisõlmede paistetus, palpitatsioonid (ebaregulaarsed või tugevad südamelöögid), tahhükardia (tavapärasest kiiremad südamelöögid), nõrkus, valu jäsemetes, kõha ja astenia (ebatavaline nõrkus).
- Allergilised reaktsioonid, millega võib kaasneda hingamispuudulikkus, hingeldamine, kurgu paistetus, või mis võivad viia ohtliku vererõhu languseni, mis omakorda võib ravi puudumisel šokki põhjustada. Arstid on sellest võimalusest teadlikud ning hoiavad hädaabi vahendeid käepärast.

Peale selle on allpool loetletud kõrvaltoimeid esinenud mõni päev või mõni nädal pärast vaktsineerimist adjuvandiga ja ilma adjuvandita vaktsiinidega, mida manustatakse rutiinselt igal aastal sesoonse gripi ennetamiseks. Neid kõrvaltoimeid võib esineda ka Foclivia kasutamisel.

- Väike vereliistakute arv, mis võib põhjustada veritsust või siniseid plekke.
- Vaskuliit (veresoontepõletik, mis põhjustab nahalöövet, valu liigestes ja neeruprobleeme).
- Multiformne erüteem (allergilise nahareaktsiooni vorm, mida kutsuvad esile ravimid, infektsioonid või haigus).
- Neuroloogilised häired, nt entsefalomüeliit (kesknärvisüsteemi põletik), ja paralüüsi vorm, mida nimetatakse Guillaini-Barré sündroomiks.
- Turse, valu ja punetus süstekohas mõõtmega üle 10 cm, mis kestab üle ühe nädala (tselluliidilaadne reaktsioon süstekohas).
- Süstitud jäseme ulatuslik turse, mis püsib üle ühe nädala.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Focliviati säilitada

Hoidke see vaktsiin laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Focliviati pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast (Kõlblik kuni:). Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Kül muda lastud vaktsiin tuleb ära visata. Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Foclivia sisaldab

- Toimeaine:

Vaktsiini toimeaineteks on puhastatud viirusvalgud (nimetatakse hemaglutiniiniks ja neuraminidaasiks). Need on isoleeritud gripiviiruse osakeste pinnalt; viirust paljundatakse tervete kanade viljastatud kanamunades ja inaktiveeritakse formaldehüüdiga. Need viirusvalgud valmistatakse gripiviiruse tüvest, mis vastab Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitudele ja EL-i otsusele ametlikult välja kuulutatud pandeemia olukorras.

Üks annus (0,5 ml) vaktsiini sisaldab vähemalt 7,5 mikrogrammi hemaglutiniini, mis pärineb järgmisest soovitatud gripiviiruse tüvest:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Abiaine vaktsiinile:

Vaktsiin sisaldab vaktsiini abiainet (skvaleeni sisaldav ühend), et stimuleerida paremat vastust. Vaktsiini abiaine sisaldab ka polüsorbaat 80-t ja sorbitaantriioleadi tsitraatpuhvris (naatriumtsitraat, sidrunhape).

- Abiained:

Abiained on: tiomersaal, naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, kaltsiumkloriididihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Foclivia välja näeb ja pakendi sisu

Foclivia on piimjasvalge vedelik.

See on saadaval viaalis, mis sisaldab kümme süsteannust (igas 0,5 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itaalia

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Foclivia on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.
See tähendab, et teaduslikel põhjustel ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Mitmeannuseline viaal: viaalis on 10 süsteannust (igas 0,5 ml).

Juhised vaktsiini manustamiseks:

Vaktsiini ei tohi mitte mingil juhul manustada intravaskulaarselt ega intradermaalselt. Foclivia subkutaanselt manustamise kohta andmed puuduvad.

Raputage õrnalt mitmeannuselist viaali iga kord enne vaktsiini annuse (0,5 ml) tõmbamist süstlasse. Pärast loksutamist näeb Foclivia tavaliselt välja nagu piimjas suspensioon. Kuigi Foclivia mitmeannuseline viaal sisaldab säilitusainet, mis pärsib mikroobide kasvu, on mitmeannuselise viaali kontaminatsiooni vältimine iga annuse süstlasse tõmbamisel kasutaja vastutus.

Märkige esimese annuse süstlasse tõmbamise kuupäev ja kellaaeg viaali sildile.

Kasutamiste vahepeal hoidke mitmeannuseline viaal soovitatud säilitamistingimustes vahemikus 2° ja 8° C. Eelistatult peaks mitmeannuselise viaali ära kasutama 24 tunni jooksul alates esimesest süstlasse tõmbamisest.

Kättesaadavad andmed viitavad, et mitmeannuselist viaali võib kasutada kuni maksimaalselt 72 tundi pärast esimest süstlasse tõmbamist, kuigi selline pikendatud säilitusaeg ei tohiks olla eelistatud valikuks.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.