

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitettyissä kananmunissa

** ilmaistaan hemagglutiniinin mikrogrammoissa

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
Maidonvalkoinen neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 6 kuukauden ikäiset henkilöt: anna kaksi annosta (kukin 0,5 ml) 21 päivän välein.

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

Pediatriset potilaat

Alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole tietoja saatavilla.

Antotapa

Rokote annetaan lihaksensisäisenä injektiona, imeväisille mieluiten reiden etu-ulkosyrjään ja vanhemmille henkilöille hartialihaksen alueelle.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

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

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

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

Immuunipuutteiset henkilöt

Immunosuppressiivisen hoidon, geenivirheen, HIV-infektion tai muiden syiden vuoksi immuunipuutteisilla henkilöillä voi olla heikentynyt immuunivaste aktiiviselle immunisaatiolle.

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

Suojaus influenssaa vastaan

Influenssa A:lle (H5N1) ei ole olemassa immunitettia osoittavaa suojauskorrelaattia. Kaikille rokotetuille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta.

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

Foclivia-valmisteiden ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden keskinäistä vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

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

Suurin osa kuume-kouristustapauksista ilmeni pediatriasilla potilailla. Joitakin tapauksia havaittiin potilailla, joilla oli aiemmin ollut epilepsiaa. Epilepsiapotilaisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja

lääkärin on ilmoitettava potilaille (tai potilaan vanhemmille) kouristusten mahdollisuudesta. (ks. kohta 4.8).

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kalium

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Foclivia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Joko A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävän H5N1-rokotteen turvallisuutta yhdessä MF59C.1-adjuvantin (7,5 tai 15 mikrogrammaa hemagglutiniinia, HA) kanssa on arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa terveillä henkilöillä. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 5 055 aikuista, iäkästä ja pediatria henkilöä. Tutkimushenkilöistä 4 041 oli 18–60-vuotiaita aikuisia ja 540 iäkkäitä, vähintään 61-vuotiaita. Pediatrisista tutkimushenkilöistä 214 oli ikäryhmässä 6–35 kuukautta, 167 ikäryhmässä 3–8 vuotta ja 93 ikäryhmässä 9–17 vuotta.

Turvallisuusprofiili kokonaisuutena oli samankaltainen aikuisilla, iäkkäillä ja pediatria henkilöillä.

MF59C.1 MF59C.1 adjuvantoiduilla, H1N1-, H5N3- tai H9N2-kantaa sisältävillä rokotteilla tehtyjen, yhteensä 383 tutkimushenkilöä käsittävien kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilit olivat samankaltaisia kuin H5N1-kannan tutkimuksissa.

Antigeeniannoksesta, antigeenialatyypistä ja ikäryhmästä riippumatta useimmat paikalliset ja systeemiset haittavaikutukset olivat lyhytkestoisia, ilmaantuivat pian rokotteiden antamisen jälkeen ja olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Kaikissa tutkimuksissa yhdenmukainen suuntaus oli, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitiin vähemmän paikallisia haittavaikutuksia kuin ensimmäisen jälkeen.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Yleisimmin raportoidut (≥ 10 %) haittavaikutukset 18–60 vuoden ikäisillä aikuisilla olivat pistoskohdan kipu (59 %), lihaskipu (34 %), päänsärky (26 %), pistoskohdan punoitus (24 %), väsymys (24 %), pistoskohdan induraatio (21 %) pistoskohdan turvotus (15 %), vilunväristykset (13 %) ja huonovointisuus (13 %).

Yleisimmin raportoidut (≥ 10 %) haittavaikutukset iäkkäillä (≥ 61 vuoden ikäisillä) henkilöillä olivat pistoskohdan kipu (35 %), lihaskipu (24 %), pistoskohdan punoitus (17 %), päänsärky (16 %), vilunväristykset (12 %), väsymys (10 %) ja huonovointisuus (10 %).

Yleisimmin raportoidut (≥ 10 %) haittavaikutukset 3–17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla olivat pistoskohdan kipu (95 %), päänsärky (61 %), lihaskipu (60 %), väsymys (41 %), pistoskohdan punoitus (60 %), pistoskohdan induraatio (34 %), pistoskohdan turvotus (34 %), huonovointisuus (32 %), pahoinvointi (25 %), hikoilu (18 %), vilunväristykset (19 %), ripuli (18 %) ja pistoskohdan mustelma (16 %).

Yleisimmin raportoidut (≥ 10 %) haittavaikutukset 6–35 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla olivat pistoskohdan punoitus (62 %), ärtyneisyys (57 %), arkuus (55 %), epätavallinen itku (48 %), uneliaisuus (45 %), pistoskohdan induraatio (38 %) pistoskohdan turvotus (37 %), ruokailutottumusten muutos (36 %) ripuli (34 %), kuume (27 %), pistoskohdan mustelma (19 %), oksentelu (10 %), hikoilu (10 %) ja epätavallinen hikoilu (10 %).

Nimenomaisesti kerätyt ja spontaanisti raportoidut haittavaikutukset jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) kaikenikäisillä tutkimushenkilöillä on lueteltu seuraavien MedDRA-esiintymistiheyksien ja elinjärjestelmäluokkien mukaisesti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokailutottumuksen muutos ¹	Ruokahaluttomuus		
Hermosto	Päänsärky			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ² , ripuli ² , oksentelu ²			
Iho ja ihonalainen kudος	Hikoilu ² , epätavallinen hikoilu ¹		Urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Nivelkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan arkuus ¹ , pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan mustelma ² , väsymys, vilunväristykset /vapina, huonovointisuus, uneliaisuus ¹ , ärtyneisyys ¹ , epätavallinen itku ¹ , kuume ³	Pistoskohdan verenvuoto		

¹ Raportoitiin ainoastaan 6–35 kuukauden ikäisillä pediatriisilla tutkimushenkilöillä.

² Raportoitiin esiintymistiheydellä yleinen aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) tutkimushenkilöillä.

³ Raportoitiin esiintymistiheydellä hyvin yleinen vain 6 kuukauden – 8 vuoden ikäisillä pediatriisilla tutkimushenkilöillä, esiintymistiheydellä yleinen 9–60 vuoden ikäisillä nuorilla ja aikuisilla tutkimushenkilöillä sekä esiintymistiheydellä melko harvinainen iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) tutkimushenkilöillä.

Suurin osa näistä reaktioista häviää yleensä 3 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Erityisryhmille tehdyt kliiniset tutkimukset

Erityisryhmillä ilmeneviä haittavaikutuksia on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, V87_25 ja V87_26, joihin osallistui aikuisia (18–60-vuotiaita) ja iäkkäitä (≥ 61 -vuotiaita) henkilöitä, jotka olivat joko terveitä tai joilla oli jokin perussairaus tai -sairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia.

Molemmissa tutkimuksissa V87_25 ja V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmisteen turvallisuus terveillä aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä oli yhdenmukainen edellisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen kanssa. 18–60-vuotiailta immuunivajepotilailta ilmoitettiin kuitenkin hieman lukumäärällisesti enemmän pahoinvointia (13,0 %). Lisäksi sekä aikuisilta että iäkkäiltä tutkimushenkilöiltä, jotka olivat immuunipuutteisia tai joilla oli perussairauksia, ilmoitettiin lukumäärällisesti enemmän nivelkipua (enintään 23,3 %).

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

Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Foclivia-valmisteen käytöstä ei ole markkinoille tulon jälkeistä kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittatapahtumien lisäksi seuraavia haittatapahtumia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa Focetria H1N1v-rokotteella (joka hyväksyttiin käytettäväksi vähintään 6 kuukauden ikäisille henkilöille vuoden 2009 influenssapandemian aikana ja joka sisältää samaa MF59-adjuvanttia ja on valmistettu samaa prosessia käyttäen kuin Foclivia).

Veri ja imukudos Lymfadenopatia.

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

Huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen, presynkopee, neuralgia, parestesiat, kouristukset ja neuriitti.

Sydän

Palpitaatio, takykardia.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä.

Ruoansulatuselimistö

Vatsakipu.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, määrittelemätön ihottuma, angioedeema.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Astenia.

Seuraavia haittatapahtumia on lisäksi raportoitu kaikilla ikäryhmillä kausittaisten adjuvantoimattomien trivalenttien rokotteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä MF59-adjuvanttia sisältävän

trivalentin kausittaisen influenssaa vastaan annettavan komponenttirokotteen osalta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäille vähintään 65-vuotiaille henkilöille:

Veri ja imukudos

Trombosytopenia (joissakin tapauksissa peruuntuva verihiutalemäärä alle 5000/mm³).

Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä.

Verisuonisto

Vaskuliitti, johon saattaa liittyä ohimeneviä munuaisoireita.

Iho ja ihonalainen kudos

Erythema multiforme.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Aikuiset (18–60-vuotiaat)

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

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

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

Aikuisilla serosuojausluku*, serokonversioluku** ja serokonversiokerroin***

H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-kannan anti-HA-vasta-aineelle yksittäisellä radiaalisella hemolyyssitestillä (SRH- testillä) mitattuna olivat seuraavat:

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

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

* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm²

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm² tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm²) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm²)

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

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

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

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

Iäkkäät (≥ 61-vuotiaat)

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

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

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

^a 62–88-vuotiaita; ^b 61–68-vuotiaita; ^c 61–89-vuotiaita

* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm²

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm² tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm²) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm²)

*** SRH:n GMR:t

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

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

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

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

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

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

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

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

*** SRH:n GMR:t

• Aikuisia ja iäkkäitä henkilöitä koskevat supportiiviset tiedot

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

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

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

Kaksi annosta H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) -kantaa sisältävää rokotetta annettiin neljänä eri annostuksena (3,75; 7,5; 15 ja 30 mikrogrammaa HA:ta/annos) neljän viikon välein. HI-määrittämisessä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 92 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 75 % serokonversion kahden 7,5 mikrogramman injektion jälkeen.

Ristireaktiivisuus

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

Aikuiset (18–60-vuotiaat)

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

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

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

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

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

*** SRH:n GMR:t

† Tutkimuksessa V87P1: lähtötilanteessa ei testattu

° mitattu HI-testillä ≥ 40

°° HI:n GMR:t

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

Iäkkäät (≥ 61 -vuotiaat)

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

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

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

** SRH:n GMR:t
 ° mitattu HI-testillä ≥ 40
 °° HI:n GMR:t
 *** SRH:n GMR:t

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

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

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

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

Anti-HA-vasta-aine		V87P11 aikuiset (18–60-vuotiaat) N=182		V87P11 iäkkäät (≥ 61 –89-vuotiaat) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Serosuojausluku (95 % CI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serosuojausluku (95 % CI) [°]	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversioluku (95 % CI) [°]	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversiokerroin (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 tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm²

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti SRH-alue ≥ 25 mm² tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm²) tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm²)

*** SRH:n GMR:t

° mitattu HI-testillä ≥ 40

°° HI:n GMR:t

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

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

Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti:

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

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

Vaihtoehtoiset rokoteohjelmat:

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

Henkilöt, joilla oli perussairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia:

H5N1-valmisteen (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeenisuutta aikuisilla (18–60-vuotiaat) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiaat) potilailla, joilla on perussairauksia (tutkimus V87_25) tai immunosuppressiivisia sairauksia (kyseessä pääasiassa HIV-infektiopotilaat) (tutkimus V87_26) arvioitiin verrattuna terveisiin aikuisiin (18–60-vuotiaat) ja iäkkäisiin (≥ 61 -vuotiaat) kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailuvalmisteenä käytettiin trivalenttia inaktivoitua MF59-adjuvanttia sisältävää kausi-influenssaan käytettävää komponenttirokotetta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla henkilöillä). Tutkimuspotilaista 96 oli yli 70-vuotiaita tutkimuksessa V87_25 ja tutkimuksessa 87_26 vastaavasti 67 tutkimuspotilasta oli yli 70-vuotiaita. Molemmissa tutkimuksissa H5N1-valmisteen A/turkey/Turkey/12005, immunogeenisuus osoitettiin HI-, SRH- ja MN-määrittelyillä sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen.

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

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

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

^a tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

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

** SRH:n GMR:t

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

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

Sekä tutkimuksessa V87_25 että tutkimuksessa V87_26 todetut vasta-aineiden alemmat pitoisuudet (mitattuina HI-, SRH- ja MN-testeillä) ja alentuneet serosuojaluvut aikuisilla ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) henkilöillä, joilla oli perussairaus tai immunosuppressiivinen sairaus, viittaavat siihen, että H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei välttämättä saa näillä henkilöillä aikaan samantasoista suojaa A/H5N1-kantaa vastaan kuin terveillä aikuisilla (ks. kohta 4.4). Näistä tutkimuksista saatiin vain vähän immunogeenisuustietoja henkilöiltä, joilla oli joitakin perussairauksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminta, ääreisverisuonisairaus) ja immunosuppressiivisia sairauksia (erityisesti elinsiirteiden saajat, syöpähoitoa parhaillaan saavat potilaat). Näissä tutkimuksissa myös terveillä iäkkäillä henkilöillä mitattiin pienempiä vasta-ainepitoisuuksia ja pienempiä serosuojalukuja homologista H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa vastaan verrattuna terveisiin aikuisiin, vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat riittävien immunogeenisten vasteiden induktion H5N1-kantoja vastaan (katso edeltä iäkkäitä koskevia tietoja).

Pediatriset henkilöt

aH5N1-rokotteen immunogeenisuutta pediatriisilla henkilöillä arvioitiin tutkimuksissa V87P6 ja V87_30.

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

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

* Serosuoja määriteltiin seuraavasti: HI-titteri $\geq 1:40$

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: titteri ei havaittavissa – $\geq 1:40$, tai 4-kertainen nousu havaittavissa olevasta titteristä päivänä 1

*** HI:n suhteiden geometriset keskiarvot

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

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

°°° SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot.

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

Tutkimus V87_30 oli satunnaistettu, havainnoijasokkoutettu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin kuuden eri määriä H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa ja MF59-adjuvanttia sisältävien formulaatioiden immunogeenisuutta. Tutkimuksessa 420 pediatria 6 kuukauden – 8 vuoden ikäistä tutkimushenkilöä jaettiin kahteen ikäkohorttiin: 6–35 kuukauden ikäisiin (N = 210) ja 3–8 vuoden ikäisiin (N = 210).

Rokote annettiin kahtena erillisenä injektiona, joiden välillä oli kolme viikkoa.

A/turkey/Turkey/1/2005-vasta-aineiden pitoisuudet mitattiin HI- ja MN-testien avulla toisen rokotteen jälkeen (päivänä 43). Immunologinen vaste hyväksytylle valmisteelle (7,5 mikrogrammaa HA:ta, 100 %:n MF59-adjuvantti ja 0,5 ml:n annos) ja tutkimusvalmisteelle, jonka antigeenipitoisuus on puolet (3,75 mikrogrammaa HA:ta, 100 %:n MF59-adjuvantti ja 0,5 ml:n annos), on esitetty alla.

Valmiste		7,5 mikrogrammaa HA:ta / 100 %:n MF59-adjuvantti		3,75 mikrogrammaa HA:ta / 100 %:n MF59- adjuvantti	
Ikäryhmät		6–35 kuukautta	3–8 vuotta	6–35 kuukautta	3–8 vuotta
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Serosuojaluku (95 % CI) * Päivä 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	24 (14–40)	22 (14–34)	31 (19–51)	20 (13–31)
MN	%, joiden titteri ≥ 1:40 (95 % CI) Päivä 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	165 (117–231)	125 (92–171)	214 (156–294)	132 (95–182)

* Serosuoja määriteltiin seuraavasti: HI-titteri ≥ 1:40

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: titteri ei havaittavissa – ≥ 1:40, tai 4-kertainen nousu havaittavissa olevasta titteristä päivänä 1

*** Titterien suhteiden geometriset keskiarvot

Focetria H1N1v:n immunogeenisuustulokset (tutkimus V111_03):

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

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

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Magnesiumkloridiheksahydraatti
Kalsiumklorididihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

1 vuosi.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ravista varovasti ennen käyttöä.

Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

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

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

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.10.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.06.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foclivia injektioneste, suspensio

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammaa** 0,5 ml:n annosta kohti

* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitetyissä kananmunissa

** ilmaistaan hemagglutiniinin mikrogrammoissa

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Maidonvalkoinen neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Influenssan ehkäisy virallisesti julistetussa pandemiassa.

Foclivia-rokotetta tulee käyttää virallisen ohjeistuksen mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 6 kuukauden ikäiset henkilöt: anna kaksi annosta (kukin 0,5 ml) 21 päivän välein.

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

Pediatriset potilaat

Alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole tietoja saatavilla.

Antotapa

Rokote annetaan lihaksensisäisenä injektiona, imeväisille mieluiten reiden etu-ulkosyrjään ja vanhemmille henkilöille hartialihaksen alueelle.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

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

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

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

Immuunipuutteiset henkilöt

Immunosuppressiivisen hoidon, geenivirheen, HIV-infektion tai muiden syiden vuoksi immuunipuutteisilla henkilöillä voi olla heikentynyt immuunivaste aktiiviselle immunisaatiolle.

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

Suojaus influenssaa vastaan

Influenssa A:lle (H5N1) ei ole olemassa immunitettia osoittavaa suojauskorrelaattia. Kaikille rokotetuille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta

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

Foclivia-valmisteen ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden keskinäistä vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kalium

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Foclivia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Joko A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävän H5N1-rokotteen turvallisuutta yhdessä MF59C.1-adjuvantin (7,5 tai 15 mikrogrammaa hemagglutiniinia, HA) kanssa on arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa terveillä henkilöillä. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 5 055 aikuista, iästä ja pediatria henkilöä. Tutkimushenkilöistä 4 041 oli 18–60-vuotiaita aikuisia ja 540 iäkkäitä, vähintään 61-vuotiaita. Pediatrisista tutkimushenkilöistä 214 oli ikäryhmässä 6–35 kuukautta, 167 ikäryhmässä 3–8 vuotta ja 93 ikäryhmässä 9–17 vuotta.

Turvallisuusprofiili kokonaisuutena oli samankaltainen aikuisilla, iäkkäillä ja pediatria henkilöillä.

MF59C.1-adjuvantoiduilla, H1N1-, H5N3- tai H9N2-kantaa sisältävillä rokotteilla tehtyjen, yhteensä 383 tutkimushenkilöä käsittäneiden kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilit olivat samankaltaisia kuin H5N1-kannan tutkimuksissa.

Antigeeniannoksesta, antigeenialatyypistä ja ikäryhmästä riippumatta useimmat paikalliset ja systeemiset haittavaikutukset olivat lyhytkestoisia, ilmaantuivat pian rokotteen antamisen jälkeen ja olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Kaikissa tutkimuksissa yhdenmukainen suuntaus oli, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitii vähemmän paikallisia haittavaikutuksia kuin ensimmäisen jälkeen.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) haittavaikutukset 18–60 vuoden ikäisillä aikuisilla olivat pistoskohdan kipu (59 %), lihaskipu (34 %), päänsärky (26 %), pistoskohdan punoitus (24 %), väsymys (24 %), pistoskohdan induraatio (21 %) pistoskohdan turvotus (15 %), vilunväristykset (13 %) ja huonovointisuus (13 %).

Yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) haittavaikutukset iäkkäillä (≥ 61 vuoden ikäisillä) henkilöillä olivat pistoskohdan kipu (35 %), lihaskipu (24 %), pistoskohdan punoitus (17 %), päänsärky (16 %), vilunväristykset (12 %), väsymys (10 %) ja huonovointisuus (10 %).

Yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) haittavaikutukset 3–17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla olivat pistoskohdan kipu (95 %), päänsärky (61 %), lihaskipu (60 %), väsymys (41 %), pistoskohdan punoitus (60 %), pistoskohdan induraatio (34 %), pistoskohdan turvotus (34 %), huonovointisuus (32 %), pahoinvointi (25 %), hikoilu (18 %), vilunväristykset (19 %), ripuli (18 %) ja pistoskohdan mustelma (16 %).

Yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) haittavaikutukset 6–35 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla olivat pistoskohdan punoitus (62 %), ärtyneisyys (57 %), arkuus (55 %), epätavallinen itku (48 %), uneliaisuus (45 %), pistoskohdan induraatio (38 %) pistoskohdan turvotus (37 %), ruokailutottumusten

muutos (36 %), ripuli (34 %), kuume (27 %), pistoskohdan mustelma (19 %), oksentelu (10 %), hikoilu (10 %) ja epätavallinen hikoilu (10 %).

Nimenomaisesti kerätyt ja spontaanisti raportoidut haittavaikutukset jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) kaikenikäisillä tutkimushenkilöillä on lueteltu seuraavien MedDRA-esiintymistiheyksien ja elinjärjestelmäluokkien mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokailutottumusten muutos ¹	Ruokahaluttomuus		
Hermosto	Päänsärky			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ² , ripuli ² , oksentelu ²			
Iho ja ihonalainen kudos	Hikoilu ² , epätavallinen hikoilu ¹		Urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Nivelkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan arkuus ¹ , pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan mustelma ² , väsymys, vilunväristykset /vapina, huonovointisuus, uneliaisuus ¹ , ärtyneisyys ¹ , epätavallinen itku ¹ , kuume ³	Pistoskohdan verenvuoto		

¹ Raportoitiin ainoastaan 6–35 kuukauden ikäisillä pediatriisilla tutkimushenkilöillä.

² Raportoitiin esiintymistiheydellä yleinen aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) tutkimushenkilöillä.

³ Raportoitiin esiintymistiheydellä hyvin yleinen vain 6 kuukauden – 8 vuoden ikäisillä pediatriisilla tutkimushenkilöillä, esiintymistiheydellä yleinen 9–60 vuoden ikäisillä nuorilla ja aikuisilla tutkimushenkilöillä sekä esiintymistiheydellä melko harvinainen iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) tutkimushenkilöillä.

Suurin osa näistä reaktioista häviää yleensä 3 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Erityisryhmille tehdyt kliiniset tutkimukset

Erityisryhmillä ilmeneviä haittavaikutuksia on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, V87_25 ja V87_26, joihin osallistui aikuisia (18–60-vuotiaita) ja iäkkäitä (≥ 61 -vuotiaita) henkilöitä, jotka olivat joko terveitä tai joilla oli jokin perussairaus tai -sairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia.

Molemmissa tutkimuksissa V87_25 ja V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmisteen turvallisuus terveillä aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä oli yhdenmukainen edellisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen kanssa. 18–60-vuotiailta immuunivajepotilailta ilmoitettiin kuitenkin hieman lukumäärällisesti enemmän pahoinvointia (13,0 %). Lisäksi sekä aikuisilta että iäkkäiltä tutkimushenkilöiltä, jotka olivat immuunipuutteisia tai joilla oli perussairauksia, ilmoitettiin lukumäärällisesti enemmän nivelkipua (enintään 23,3 %).

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

Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Foclivia-valmisteen käytöstä ei ole markkinoille tulon jälkeistä kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittatapahtumien lisäksi seuraavia haittatapahtumia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa H1N1v-rokotteella (joka hyväksyttiin käytettäväksi vähintään 6 kuukauden ikäisille henkilöille vuoden 2009 influenssapandemian aikana ja joka sisältää samaa MF59-adjuvantia ja on valmistettu samaa prosessia käyttäen kuin Foclivia).

Veri ja imukudos

Lymfadenopatia.

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

Huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen, presynkopee, neuralgia, parestesiat, kouristukset ja neuriitti.

Sydän

Palpitaatio, takykardia.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yskä.

Ruoansulatuselimistö

Vatsakipu.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, määrittelemätön ihottuma, angioedeema.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Astenia.

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

Veri ja imukudos

Trombosytopenia (joissakin tapauksissa peruuntuva verihiutalemäärä alle 5000/mm³).

Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä.

Verisuonisto

Vaskuliitti, johon saattaa liittyä ohimeneviä munuaisoireita.

Iho ja ihonalainen kudos

Erythema multiforme.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Vaiheen II kliiniseen tutkimukseen (V87P1), joka toteutettiin MF59C.1:llä adjuvantoidulla A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävällä H5N1-rokotteella, osallistui 312 tervettä

aikuista. 156 tutkimuspotilaalle annettiin kaksi rokoteannosta, jotka sisälsivät 7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia (HA)/annos, kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin 149 tutkimushenkilöllä.

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

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

Aikuisilla serosuojaluku*, serokonversioluku** ja serokonversiokerroin*** H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-kannan anti-HA-vasta-aineelle yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH- testillä) mitattuna olivat seuraavat:

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

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

* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm²

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm² tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm²) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm²)

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

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

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

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

Iäkkäät (≥ 61-vuotiaat)

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

Anti-HA vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 84 ^a	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/200 4 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 210 ^b	Tutkimus V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 132 ^c
Serosuojausluku (95 % CI)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)	82 % (74–88)
Serokonversioluku (95 % CI)**	70 % (59–80)	63 % (56–69)	70 % (61–77)
Serokonversiokerroin (95 % CI)***	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)	3,97 (3,36–4,69)

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

^a 62–88-vuotiaita; ^b 61–68-vuotiaita; ^c 61–89-vuotiaita

* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm²

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: SRH-alue ≥ 25 mm² tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm²) tai merkitsevä (ainakin 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimushenkilöillä, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm²)

*** SRH:n GMR:t

Mikroneutralisaatiotestillä määritetty serosuojausluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan (tutkimukset V87PI ja V87P13) oli 57 % (50–64) – 79 % (68–87) ja serokonversioluku A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan oli 55 % (48–62) – 58 % (47–69). Mikroneutralisaatiotestin tulokset, jotka olivat samankaltaisia kuin SRH:n määrittäytulokset, osoittivat iäkkäiden potilasjoukossa vahvan immuunivasteen rokotussarjan antamisen jälkeen.

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

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

kantaa sisältävällä H5N1-rokotteella tutkimuksessa V87P1, oli serosuoja kuusi kuukautta rokotuksen jälkeen.

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

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

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

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

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

*** SRH:n GMR:t

• Aikuisia ja iäkkäitä henkilöitä koskevat supportiiviset tiedot

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

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

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

Kaksi annosta H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) -kantaa sisältävää rokotetta annettiin neljänä eri annostuksena (3,75; 7,5; 15 ja 30 mikrogrammaa HA:ta/annos) neljän viikon välein. HI-määrityksessä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 92 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 75 % serokonversion kahden 7,5 mikrogramman injektion jälkeen.

Ristireaktiivisuus

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

Aikuiset (18–60-vuotiaat)

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

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

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

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

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

*** SRH:n GMR:t

† Tutkimuksessa V87P1: lähtötilanteessa ei testattu

° mitattu HI-testillä ≥ 40

°° HI:n GMR:t

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

Iäkkäät (≥ 61 -vuotiaat)

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

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

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

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

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

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

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

Anti-HA-vasta-aine		V87P11 aikuiset (18–60-vuotiaat) N=182		V87P11 iäkkäät (≥ 61 –89-vuotiaat) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Serosuojaaluku (95 % CI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)
		N=194		N=148	
HI	Serosuojaaluku (95 % CI) [°]	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversioluku (95 % CI) [°]	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversiokerroin (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 tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

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

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

*** SRH:n GMR:t

° mitattu HI-testillä ≥ 40

°° HI:n GMR:t

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

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

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

Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti:

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

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

Vaihtoehtoiset rokoteohjelmat:

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

Henkilöt, joilla oli perussairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia:

H5N1-valmisteen (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeenisuutta aikuisilla (18–60-vuotiaat) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiaat) potilailla, joilla on perussairauksia (tutkimus V87_25) tai immunosuppressiivisia sairauksia (kyseessä pääasiassa HIV-infektiopotilaat) (tutkimus V87_26) arvioitiin verrattuna terveisiin aikuisiin (18–60-vuotiaat) ja iäkkäisiin (≥ 61 -vuotiaat) kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailuvalmisteenä käytettiin trivalenttia inaktivoitua MF59-adjuvanttia sisältävää kausi-influenssaan käytettävää komponenttirokotetta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla henkilöillä). Tutkimuspotilaista 96 oli yli 70-vuotiaita tutkimuksessa V87_25 ja tutkimuksessa 87_26 vastaavasti 67 tutkimuspotilasta oli yli 70-vuotiaita. Molemmista tutkimuksista H5N1-valmisteen A/turkey/Turkey/1/2005, immunogeenisuus osoitettiin HI-, SRH- ja MN-määrittämisellä sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen.

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

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20–60- vuotiaat) ^a	Aikuiset (19–60- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–84- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–79- vuotiaat) ^a
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Potilaat, joilla oli sairaus N=140	Terveet N=57	Potilaat, joilla oli sairaus N=143	Terveet N=57
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20–60- vuotiaat) ^a	Aikuiset (19–60- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–84- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–79- vuotiaat) ^a
Serosuojaluku (95 % CI)*	65,00 (56,5–72,9)	89,47 (78,5–96)	58,74 (50,2–66,9)	57,89 (44,1–70,9)
Serokonversioluku (95 % CI)*	72,86 (64,7–80)	98,25 (90,6–99,96)	64,34 (55,9–72,2)	66,67 (52,9–78,6)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,33 (2,94–3,77)	6,58 (5,53–7,83)	2,37 (2,10–2,66)	2,96 (2,41–3,64)
Tutkimus V87_26				
	Aikuiset (20–60- vuotiaat) ^a	Aikuiset (18–59- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–84- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–91- vuotiaat) ^a
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Immuuni- puutteiset N=143	Terveet N=57	Immuuni- puutteiset N=139	Terveet N=62
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (18,89–30,26)
Serosuojaluku (95 % CI)*	60,84 (52,3–68,9)	87,72 (76,3–94,9)	58,99 (50,3–67,3)	53,23 (40,1–66)
Serokonversioluku (95 % CI)*	61,54 (53–69,5)	89,47 (78,5–96)	64,75 (56,2–72,7)	56,45 (43,3–69)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,16 (2,69–3,73)	7,10 (5,85–8,62)	3,15 (2,70–3,68)	2,83 (2,24–3,58)

^a tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

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

** SRH:n GMR:t

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

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

Sekä tutkimuksessa V87_25 että tutkimuksessa V87_26 todetut vasta-aineiden alemmat pitoisuudet (mitattuina HI-, SRH- ja MN-testeillä) ja alentuneet serosuojaluvut aikuisilla ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) henkilöillä, joilla oli perussairaus tai immunosuppressiivinen sairaus, viittaavat siihen, että H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei välttämättä saa näillä henkilöillä aikaan samantasoista suojaa A/H5N1-kantaa vastaan kuin terveillä aikuisilla (ks. kohta 4.4). Näistä tutkimuksista saatiin vain vähän immunogeenisuustietoja henkilöiltä, joilla oli joitakin perussairauksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminta, ääreisverisuonisairaus) ja immunosuppressiivisia sairauksia (erityisesti elinsiirteiden saajat, syöpähoitoa parhaillaan saavat potilaat). Näissä tutkimuksissa myös terveillä iäkkäillä henkilöillä mitattiin pienempiä vasta-ainepitoisuuksia ja pienempiä serosuojalukuja homologista

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaan vastaan verrattuna terveisiin aikuisiin, vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat riittävien immunogeenisten vasteiden induktion H5N1-kantoja vastaan (katso edeltä iäkkäitä koskevia tietoja).

Pediatriset henkilöt

aH5N1-rokotteen immunogeenisuutta pediatrisilla henkilöillä arvioitiin tutkimuksissa V87P6 ja V87_30.

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

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

* Serosuoja määriteltiin seuraavasti: HI-titteri $\geq 1:40$

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: titteri ei havaittavissa – $\geq 1:40$, tai 4-kertainen nousu havaittavissa olevasta titteristä päivänä 1

*** HI:n suhteiden geometriset keskiarvot

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

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

°°° SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot.

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

Tutkimus V87_30 oli satunnaistettu, havainnoijasokkoutettu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin kuuden eri määriä H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaan ja MF59-adjuvantia sisältävien formulaatioiden immunogeenisuutta. Tutkimuksessa 420 pediatria 6 kuukauden – 8 vuoden ikäistä tutkimushenkilöä jaettiin kahteen ikäkohorttiin: 6–35 kuukauden ikäisiin (N = 210) ja 3–8 vuoden ikäisiin (N = 210).

Rokote annettiin kahtena erillisenä injektiona, joiden välillä oli kolme viikkoa.

A/turkey/Turkey/1/2005-vasta-aineiden pitoisuudet mitattiin HI- ja MN-testien avulla toisen rokotteen

jälkeen (päivänä 43). Immunologinen vaste hyväksytylle valmisteelle (7,5 mikrogrammaa HA:ta, 100 %:n MF59-adjuvantti ja 0,5 ml:n annos) ja tutkimusvalmisteelle, jonka antigeenipitoisuus on puolet (3,75 mikrogrammaa HA:ta, 100 %:n MF59-adjuvantti ja 0,5 ml:n annos), on esitetty alla.

Valmiste		7,5 mikrogrammaa HA:ta / 100 %:n MF59-adjuvantti		3,75 mikrogrammaa HA:ta / 100 %:n MF59-adjuvantti	
Ikäryhmät		6–35 kuukautta	3–8 vuotta	6–35 kuukautta	3–8 vuotta
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Serosuojaluku (95 % CI) * Päivä 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	24 (14–40)	22 (14–34)	31 (19–51)	20 (13–31)
MN	%, joiden titteri $\geq$ 1:40 (95 % CI) Päivä 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	165 (117–231)	125 (92–171)	214 (156–294)	132 (95–182)

* Serosuoja määriteltiin seuraavasti: HI-titteri $\geq$ 1:40

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: titteri ei havaittavissa – $\geq$ 1:40, tai 4-kertainen nousu havaittavissa olevasta titteristä päivänä 1

*** Titterien suhteiden geometriset keskiarvot

Focetria H1N1v:n immunogeenisuustulokset (tutkimus V111_03):

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

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

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Magnesiumkloridiheksahydraatti
Kalsiumklorididihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

1 vuosi.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ravista varovasti ennen käyttöä.

Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

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

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/577/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.10.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.06.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

* kasvatettu terveiden kanojen hedelmöitetyissä kananmunissa

** ilmaistaan hemagglutiniinin mikrogrammoissa

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

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

Apuaineet:

Tiomersaali 0,05 milligrammaa

Säiliö on tarkoitettu moniannoskäyttöön. Annosten määrä injektio-pulloa kohti, ks. kohta 6.5.

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Maidonvalkoinen neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Influenssan ehkäisy virallisesti julistetussa pandemiassa.

Foclivia-rokotetta tulee käyttää virallisen ohjeistuksen mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 6 kuukauden ikäiset henkilöt: anna kaksi annosta (kukin 0,5 ml) 21 päivän välein.

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

Pediatriset potilaat

Alle 6 kuukauden ikäisistä lapsista ei ole tietoja saatavilla.

Antotapa

Rokote annetaan lihaksensisäisenä injektiona, imeväisille mieluiten reiden etu-ulkosyrjään ja vanhemmille henkilöille hartialihaksen alueelle.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

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

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

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

Immuunipuutteiset henkilöt

Immunosuppressiivisen hoidon, geenivirheen, HIV-infektion tai muiden syiden vuoksi immuunipuutteisilla henkilöillä voi olla heikentynyt immuunivaste aktiiviselle immunisaatiolle.

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

Suojaus influenssaa vastaan

Influenssa A:lle (H5N1) ei ole olemassa immunitettia osoittavaa suojauskorrelaattia. Kaikille rokotetuille ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta.

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

Foclivia-valmisteen ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden keskinäistä vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kalium

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Foclivia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Joko A/turkey/Turkey/1/2005-kantaa tai A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävän H5N1-rokotteen turvallisuutta yhdessä MF59C.1-adjuvantin (7,5 tai 15 mikrogrammaa hemagglutiniinia, HA) kanssa on arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa terveillä henkilöillä. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 5 055 aikuista, iästä ja pediatria henkilöä. Tutkimushenkilöistä 4 041 oli 18–60-vuotiaita aikuisia ja 540 iäkkäitä, vähintään 61-vuotiaita. Pediatrisista tutkimushenkilöistä 214 oli ikäryhmässä 6–35 kuukautta, 167 ikäryhmässä 3–8 vuotta ja 93 ikäryhmässä 9–17 vuotta.

Turvallisuusprofiili kokonaisuutena oli samankaltainen aikuisilla, iäkkäillä ja pediatria henkilöillä.

MF59C.1-adjuvantoiduilla, H1N1-, H5N3- tai H9N2-kantaa sisältävillä rokotteilla tehtyjen, yhteensä 383 tutkimushenkilöä käsittäneiden kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilit olivat samankaltaisia kuin H5N1-kannan tutkimuksissa.

Antigeeniannoksesta, antigeenialatyypistä ja ikäryhmästä riippumatta useimmat paikalliset ja systeemiset haittavaikutukset olivat lyhytkestoisia, ilmaantuivat pian rokotteen antamisen jälkeen ja olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Kaikissa tutkimuksissa yhdenmukainen suuntaus oli, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitui vähemmän paikallisia haittavaikutuksia kuin ensimmäisen jälkeen.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) haittavaikutukset 18–60 vuoden ikäisillä aikuisilla olivat pistoskohdan kipu (59 %), lihaskipu (34 %), päänsärky (26 %), pistoskohdan punoitus (24 %), väsymys (24 %), pistoskohdan induraatio (21 %) pistoskohdan turvotus (15 %), vilunväristykset (13 %) ja huonovointisuus (13 %).

Yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) haittavaikutukset iäkkäillä (≥ 61 vuoden ikäisillä) henkilöillä olivat pistoskohdan kipu (35 %), lihaskipu (24 %), pistoskohdan punoitus (17 %), päänsärky (16 %), vilunväristykset (12 %), väsymys (10 %) ja huonovointisuus (10 %).

Yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) haittavaikutukset 3–17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla olivat pistoskohdan kipu (95 %), päänsärky (61 %), lihaskipu (60 %), väsymys (41 %), pistoskohdan punoitus (60 %), pistoskohdan induraatio (34 %), pistoskohdan turvotus (34 %), huonovointisuus (32 %), pahoinvointi (25 %), hikoilu (18 %), vilunväristykset (19 %), ripuli (18 %) ja pistoskohdan mustelma (16 %).

Yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) haittavaikutukset 6–35 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla olivat pistoskohdan punoitus (62 %), ärtyneisyys (57 %), arkuus (55 %), epätavallinen itku (48 %),

uneliaisuus (45 %), pistoskohdan induraatio (38 %) pistoskohdan turvotus (37 %), ruokailutottumusten muutos (36 %) ripuli (34 %), kuume (27 %), pistoskohdan mustelma (19 %), oksentelu (10 %), hikoilu (10 %) ja epätavallinen hikoilu (10 %).

Nimenomaisesti kerätyt ja spontaanisti raportoidut haittavaikutukset jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) kaikenikäisillä tutkimushenkilöillä on lueteltu seuraavien MedDRA-esiintymistiheyksien ja elinjärjestelmäluokkien mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokailutottumusten muutos ¹	Ruokahaluttomuus		
Hermosto	Päänsärky			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ² , ripuli ² , oksentelu ²			
Iho ja ihonalainen kudokset	Hikoilu ² , epätavallinen hikoilu ¹		Urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Nivelkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan arkuus ¹ , pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan mustelma ² , väsymys, vilunväristykset /vapina, huonovointisuus, uneliaisuus ¹ , ärtyneisyys ¹ ,	Pistoskohdan verenvuoto		

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
	epätavallinen itku ¹ , kuume ³			

¹ Raportoitiin ainoastaan 6–35 kuukauden ikäisillä pediatriassa tutkimushenkilöillä.

² Raportoitiin esiintymistiheydellä yleinen aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) tutkimushenkilöillä.

³ Raportoitiin esiintymistiheydellä hyvin yleinen vain 6 kuukauden – 8 vuoden ikäisillä pediatriassa tutkimushenkilöillä, esiintymistiheydellä yleinen 9–60 vuoden ikäisillä nuorilla ja aikuisilla tutkimushenkilöillä sekä esiintymistiheydellä melko harvinainen iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) tutkimushenkilöillä.

Suurin osa näistä reaktioista häviää yleensä 3 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Erityisryhmille tehdyt kliiniset tutkimukset

Erityisryhmillä ilmeneviä haittavaikutuksia on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, V87_25 ja V87_26, joihin osallistui aikuisia (18–60-vuotiaita) ja iäkkäitä (≥ 61 -vuotiaita) henkilöitä, jotka olivat joko terveitä tai joilla oli jokin perussairaus tai -sairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia.

Molemmissa tutkimuksissa V87_25 ja V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -valmisteen turvallisuus terveillä aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä oli yhdenmukainen edellisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen kanssa. 18–60-vuotiailta immuunivajepotilailta ilmoitettiin kuitenkin hieman lukumäärällisesti enemmän pahoinvointia (13,0 %). Lisäksi sekä aikuisilta että iäkkäiltä tutkimushenkilöiltä, jotka olivat immuunipuutteisia tai joilla oli perussairauksia, ilmoitettiin lukumäärällisesti enemmän nivelkipua (enintään 23,3 %).

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

Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Foclivia-valmisteen käytöstä ei ole markkinoille tulon jälkeistä kokemusta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittatapahtumien lisäksi seuraavia haittatapahtumia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa H1N1v-rokotteella (joka hyväksyttiin käytettäväksi vähintään 6 kuukauden ikäisille henkilöille vuoden 2009 influenssapandemian aikana ja joka sisältää samaa MF59-adjuvantia ja on valmistettu samaa prosessia käyttäen kuin Foclivia).

Veri ja imukudos
Lymfadenopatia.

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

Huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen, presynkopee, neuralgia, parestesiat, kouristukset ja neuriitti.

Sydän

Palpitaatio, takykardia.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
Yskä.

Ruoansulatuselimistö
Vatsakipu.

Iho ja ihonalainen kudos
Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, määrittelemätön ihottuma, angioedeema.

Luusto, lihakset ja sidekudos
Lihasten heikkous, kipu raajoissa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Astenia.

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

Veri ja imukudos
Trombosytopenia (joissakin tapauksissa peruuntuva verihiutalemäärä alle 5000/mm³).

Hermosto
Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä.

Verisuonisto
Vaskuliitti, johon saattaa liittyä ohimeneviä munuaisoireita.

Iho ja ihonalainen kudos
Erythema multiforme.

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

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02

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

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

Aikuiset (18–60-vuotiaat)

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

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

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

Aikuisilla serosuojaluku*, serokonversioluku** ja serokonversiokerroin***
H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan ja H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005-kannan
anti-HA-vasta-aineelle yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH- testillä) mitattuna olivat seuraavat:

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

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 69	Tutkimus V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 päivää toisen annoksen jälkeen N = 128	-
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Serosuojaluku (95 % CI)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	-
Serokonversioluku (95 % CI)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	-

Serokonversiokerroin (95 % CI)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	-
--------------------------------------	----------------	------------------	---

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

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

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

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

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

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

Läkkäät (≥ 61 -vuotiaat)

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

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

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

^a 62–88-vuotiaita; ^b 61–68-vuotiaita; ^c 61–89-vuotiaita

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

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

*** SRH:n GMR:t

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

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

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

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

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

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

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

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

*** SRH:n GMR:t

- Aikuisia ja iäkkäitä henkilöitä koskevat supportiiviset tiedot

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

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

SRH:n määrittelyksessä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 100 % henkilöistä saavutti serosuojan ja 100 % serokonversion kahden 7,5 mikrogramman injektion jälkeen. Adjuvantoidun

rokotteen todettiin myös indusoivan vasta-aineita, jotka muodostivat ristisuojaan vuonna 2003 ja 2004 eristettyjä H5N1-kantoja vastaan, mikä osoittaa tiettyä antigeenistä siirtymää alkuperäisiin kantoihin verrattuna.

Kaksi annosta H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) -kanta sisältävää rokotetta annettiin neljänä eri annostuksena (3,75; 7,5; 15 ja 30 mikrogrammaa HA:ta/annos) neljän viikon välein. HI-määrittelyssä saavutetut serologiset vasteet osoittivat, että 92 % henkilöistä saavutti serosuojaan ja 75 % serokonversion kahden 7,5 mikrogramman injektion jälkeen.

Ristireaktiivisuus

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

Aikuiset (18–60-vuotiaat)

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

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

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

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

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

*** SRH:n GMR:t

† Tutkimuksessa V87P1: lähtötilanteessa ei testattu

° mitattu HI-testillä ≥ 40

°° HI:n GMR:t

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

Iäkkäät (≥ 61-vuotiaat)

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

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

* mitattu SRH-testillä ≥ 25 mm²

** SRH:n GMR:t

° mitattu HI-testillä ≥ 40

°° HI:n GMR:t

*** SRH:n GMR:t

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

A/turkey/Turkey/1/2005 -kannan aikaansaama ristireaktiivinen immuunivaste

A/Indonesia/5/2005-kantaa ja A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan

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

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

Anti-HA-vasta-aine		V87P11 aikuiset (18–60-vuotiaat) N=182		V87P11 iäkkäät (≥ 61–89-vuotiaat) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Serosuojaluku (95 % CI)*	83 (77–88)	62 (54–69)	61 (52–69)	45 (37–54)
	Serokonversioluku (95 % CI)**	79 (72–85)	60 (53–68)	64 (56–73)	44 (35–53)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)***	6,24 (5,44–7,16)	4,45 (3,85–5,14)	3,87 (3,31–4,53)	3,03 (2,56–3,58)

Anti-HA-vasta-aine		V87P11 aikuiset (18–60-vuotiaat) N=182		V87P11 iäkkäät (≥ 61 –89-vuotiaat) ^a N=132	
		N=194		N=148	
HI	Serosuojaluku (95 % CI) ^o	50 (43–57)	47 (40–55)	34 (26–42)	39 (31–48)
	Serokonversioluku (95 % CI) ^o	49 (42–56)	44 (37–51)	32 (25–41)	34 (26–42)
	Serokonversiokerroin (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 tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

* Serosuoja: SRH-alue ≥ 25 mm²

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti SRH-alue ≥ 25 mm² tutkimushenkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue ≤ 4 mm²) tai merkitsevä (vähintään 50 %:n) lisäys SRH-alueeseen tutkimuspotilailla, jotka olivat seropositiivisia lähtötilanteessa (päivänä 1 SRH-alue > 4 mm²)

*** SRH:n GMR:t

^o mitattu HI-testillä ≥ 40

^{oo} HI:n GMR:t

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

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

Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti:

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

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

Vaihtoehtoiset rokoteohjelmat:

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

Henkilöt, joilla oli perussairauksia tai immunosuppressiivisia sairauksia:

H5N1-valmiste (A/turkey/Turkey/1/2005) immunogeenisuutta aikuisilla (18–60-vuotiaat) ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiaat) potilailla, joilla on perussairauksia (tutkimus V87_25) tai immunosuppressiivisia sairauksia (kyseessä pääasiassa HIV-infektiopotilaat) (tutkimus V87_26)

arvioitiin verrattuna terveisiin aikuisiin (18–60-vuotiaat) ja iäkkäisiin (≥ 61 -vuotiaat) kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailuvalmisteenä käytettiin trivalenttia inaktivoitua MF59-adjuvanttia sisältävää kausi-influenssaan käytettävää komponenttirokotetta, joka on hyväksytty käytettäväksi iäkkäillä, vähintään 65-vuotiailla henkilöillä). Tutkimuspotilaista 96 oli yli 70-vuotiaita tutkimuksessa V87_25 ja tutkimuksessa 87_26 vastaavasti 67 tutkimuspotilasta oli yli 70-vuotiaita. Molemmista tutkimuksissa H5N1-valmisteen A/turkey/Turkey/12005, immunogeenisuus osoitettiin HI-, SRH- ja MN-määrittämisellä sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen.

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

Tutkimus V87_25				
	Aikuiset (20–60- vuotiaat) ^a	Aikuiset (19–60- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–84- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–79- vuotiaat) ^a
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Potilaat, joilla oli sairaus N=140	Terveet N=57	Potilaat, joilla oli sairaus N=143	Terveet N=57
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)
Serosuojaluku (95 % CI)*	65,00 (56,5–72,9)	89,47 (78,5–96)	58,74 (50,2–66,9)	57,89 (44,1–70,9)
Serokonversioluku (95 % CI)*	72,86 (64,7–80)	98,25 (90,6–99,96)	64,34 (55,9–72,2)	66,67 (52,9–78,6)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,33 (2,94–3,77)	6,58 (5,53–7,83)	2,37 (2,10–2,66)	2,96 (2,41–3,64)
Tutkimus V87_26				
	Aikuiset (20–60- vuotiaat) ^a	Aikuiset (18–59- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–84- vuotiaat) ^a	Iäkkäät (61–91- vuotiaat) ^a
Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Immuuni- puutteiset N=143	Terveet N=57	Immuuni- puutteiset N=139	Terveet N=62
Keskimääräinen geometrinen alue (95 % CI)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (18,89–30,26)
Serosuojaluku (95 % CI)*	60,84 (52,3–68,9)	87,72 (76,3–94,9)	58,99 (50,3–67,3)	53,23 (40,1–66)
Serokonversioluku (95 % CI)*	61,54 (53–69,5)	89,47 (78,5–96)	64,75 (56,2–72,7)	56,45 (43,3–69)
Serokonversio- kerroin (95 % CI)**	3,16 (2,69–3,73)	7,10 (5,85–8,62)	3,15 (2,70–3,68)	2,83 (2,24–3,58)

^a tutkimukseen osallistuneen populaation ikäraja

* mitattu SRH-testillä: SRH-alue ≥ 25 mm², serokonversio: SRH-alue ≥ 25 mm² henkilöillä, joilla lähtötilanteen SRH-alue ≤ 4 mm² tai SRH-alueen suureneminen vähintään 50 % henkilöillä, joilla SRH-alue > 4 mm².

** SRH:n GMR:t

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

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

Sekä tutkimuksessa V87_25 että tutkimuksessa V87_26 todetut vasta-aineiden alemmat pitoisuudet (mitattuina HI-, SRH- ja MN-testeillä) ja alentuneet serosuojaaluvut aikuisilla ja iäkkäillä (≥ 61 -vuotiailla) henkilöillä, joilla oli perussairaus tai immunosuppressiivinen sairaus, viittaavat siihen, että H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ei välttämättä saa näillä henkilöillä aikaan samantasoista suojaa A/H5N1-kantaa vastaan kuin terveillä aikuisilla (ks. kohta 4.4). Näistä tutkimuksista saatiin vain vähän immunogeenisuustietoja henkilöiltä, joilla oli joitakin perussairauksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminta, ääreisverisuonisairaus) ja immunosuppressiivisia sairauksia (erityisesti elinsiirteen saajat, syöpähoitoa parhaillaan saavat potilaat). Näissä tutkimuksissa myös terveillä iäkkäillä henkilöillä mitattiin pienempiä vasta-ainepitoisuuksia ja pienempiä serosuojaalukuja homologista H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa vastaan verrattuna terveisiin aikuisiin, vaikka aiemmat tutkimukset osoittivat riittävien immunogeenisten vasteiden induktion H5N1-kantoja vastaan (katso edeltä iäkkäitä koskevia tietoja).

Pediatriset henkilöt

aH5N1-rokotteen immunogeenisuutta pediatrialla henkilöillä arvioitiin tutkimuksissa V87P6 ja V87_30.

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

		Lapset (6–35 kuukautta)	Lapset (3–8 vuotta)	Nuoret (9–17 vuotta)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	Serosuojaaluku (95 % CI)* Päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	Serosuojaaluku (95 % CI) ^o Päivä 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Serokonversioluku (95 % CI) ^{oo} Päivä 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI) ^{ooo} Päivä 43 – päivä 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)

* Serosuoja määriteltiin seuraavasti: HI-titteri $\geq 1:40$

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: titteri ei havaittavissa – $\geq 1:40$, tai 4-kertainen nousu havaittavissa olevasta titteristä päivänä 1

*** HI:n suhteiden geometriset keskiarvot

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

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

Tutkimus V87_30 oli satunnaistettu, havainnoijasokkoutettu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin kuuden eri määriä H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 -kantaa ja MF59-adjuvanttia sisältävien formulaatioiden immunogeenisuutta. Tutkimuksessa 420 pediatria 6 kuukauden – 8 vuoden ikäistä tutkimushenkilöä jaettiin kahteen ikäkohorttiin: 6–35 kuukauden ikäisiin (N = 210) ja 3–8 vuoden ikäisiin (N = 210).

Rokote annettiin kahtena erillisenä injektiona, joiden välillä oli kolme viikkoa. A/turkey/Turkey/1/2005-vasta-aineiden pitoisuudet mitattiin HI- ja MN-testien avulla toisen rokotteen jälkeen (päivänä 43). Immunologinen vaste hyväksytylle valmisteelle (7,5 mikrogrammaa HA:ta, 100 %:n MF59-adjuvantti ja 0,5 ml:n annos) ja tutkimusvalmisteelle, jonka antigeenipitoisuus on puolet (3,75 mikrogrammaa HA:ta, 100 %:n MF59-adjuvantti ja 0,5 ml:n annos), on esitetty alla.

Valmiste		7,5 mikrogrammaa HA:ta / 100 %:n MF59-adjuvantti		3,75 mikrogrammaa HA:ta / 100 %:n MF59-adjuvantti	
Ikäryhmät		6–35 kuukautta	3–8 vuotta	6–35 kuukautta	3–8 vuotta
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Serosuojaaluku (95 % CI) * Päivä 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	87 % (70–96)	86 % (71–95)	86 % (71–95)	88 % (72–97)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	24 (14–40)	22 (14–34)	31 (19–51)	20 (13–31)
MN	%, joiden titteri $\geq 1:40$ (95 % CI) Päivä 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversioluku (95 % CI)** Päivä 43	100 % (89–100)	100 % (90–100)	100 % (90–100)	100 % (89–100)
	Serokonversiokerroin (95 % CI)*** Päivä 43 – päivä 1	165 (117–231)	125 (92–171)	214 (156–294)	132 (95–182)

* Serosuoja määriteltiin seuraavasti: HI-titteri $\geq 1:40$

** Serokonversioluku määriteltiin seuraavasti: titteri ei havaittavissa – $\geq 1:40$, tai 4-kertainen nousu havaittavissa olevasta titteristä päivänä 1

*** Titterien suhteiden geometriset keskiarvot

Focetria H1N1v:n immunogeenisuustulokset (tutkimus V111_03):

Tutkimukseen osallistui 70 9–17-vuotiaasta lasta ja nuorta, 60 3–8-vuotiaasta lasta, 58 12–35 kuukauden ikäistä lasta ja 49 6–11-kuukauden ikäistä imeväistä, joille annettiin kaksi 7,5 mikrogramman Focetria-annosta. HI-määrityksellä mitattu serosuojaaluku ja serokonversioluku ja serokonversiokerroin ilmaistuna HI:n geometrisena keskiarvona H1N1:n anti-HA-vasta-aineelle arvioitiin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. CHMP:n aikuisille (18–60-vuotiaille) määrittelemät

immunogeenisuuskriteerit täyttyivät sekä ensimmäisen että toisen annoksen jälkeen kaikissa yllä mainituissa ikäryhmissä (sekä perusjoukossa että lähtötilanteessa seronegatiivisina olleiden alajoukossa).

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

Foclivia-rokotteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Magnesiumkloridiheksahydraatti
Kalsiumklorididihydraatti
Tiomersaali
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

1 vuosi.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5,0 ml 10 annoksen injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on männän tulppa (halobutylikumi).

Pakkauskoko: 10.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ravista moniannosinjektiopulloa kevyesti aina ennen rokoteannoksen (0,5 ml) ottamista ruiskuun.

Ravistamisen jälkeen Foclivia on normaalilta ulkonäöltään maidonvalkoinen neste.

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

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

Kirjaa ensimmäisen annoksen ottamispäivämäärä ja -aika injektiopullon etikettiin.

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/577/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.10.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.06.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

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

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

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

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

• Erän virallinen vapauttaminen

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

Pandemiatilanteen ulkopuolella normaalit PSUR:ien toimitusvälit ja formaatti säilytetään, lisättynä erityisen kiinnostuksen kohteena olevien haittapahtumien (AESI) erityistarkastelulla. Tähän tulisi sisällyttää tiedot menossa olevista tutkimuksista, tai ”mock-up” kantojen todellisesta käytöstä, mikäli sovellettavissa.

Pandemiatilanteessa resurssit tulisi keskittää pandemian aikana käytettyjen influenssarokotteiden turvallisuusprofiiliin oikein ajoitettuun ja tehokkaaseen seurantaan. Lisäksi 1 vuoden jakso saattaa olla liian pitkä, jotta voitaisiin arvioida sellaisen rokotteen turvallisuutta, jolle odotetaan korkeaa altistumistasoa hyvin lyhyellä aikavälillä. Tästä syystä kerran vuodessa laadittava PSUR, joka osuu pandemian ajanjaksolle, korvataan kuukausittain laadittavilla ”yksinkertaistetuilla PSUR:eilla” (S-PSUR), joihin liitetään yhteenveto rokotteen jakelusta.

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

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

- Yksinkertaistetun PSUR:in formaatti:

PSUR:iin tulisi sisällyttää vain spontaanisti raportoituja tietoja. Kertomuksen tulee sisältää seuraavat aggregaattitietotaulukot.

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

Neuriitti	PT-termit ”hartiapunoksen neuropatia”, ”mononeuriitti”, ”neuriitti”, ”neuralginen amyotrofia”, ”hartiapunoksen radikuliitti”
Kouristuskohtaukset	suppea SMQ: ”yleistyneet kouristuskohtaukset immunisaation jälkeen”
Aivotulehdus (enkefalomyeliitti)	suppea SMQ: ”ei-tarttuva aivotulehdus”
Suonitulehdus	suppea SMQ: ”suonitulehdus”
Guillain-Barrén oireyhtymä (GBS)	suppea SMQ: ”Guillain-Barrén oireyhtymä”
Myeliinikato	suppea SMQ: ”myeliinikato” (koska GBS on mukana myös tässä SMQ:ssa, näiden kahden kategorioiden tapausten lukumäärä päällekkäistyy)
Bellin halvaus	PT-termit ”kasvohalvaus”, ”kasvojen pareesi”, ”kasvohermohäiriö”, ”silmäkasvohalvaus”, ”Bellin halvaus”
Immuuni-trombosytopenia	HLT-termi ”trombosytopeniat”

4. Vakavat, luetteloimattomat haittavaikutukset (SOC, PT) ositettuna raporttityypin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei), raportin kattamalta ajanjaksolta ja kumulatiivisesti.
5. Kaikki spontaanit haittavaikutukset ikäryhmittäin, SOC- ja PT-jaon mukaan, ositettuna raporttityypin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei), raportin kattamalta ajanjaksolta ja kumulatiivisesti.

6. Kaikki spontaanit haittavaikutukset (SOC, PT), joita esiintyy raskaana olevilla naisilla, osittena raporttityypin mukaan (lääketieteellisesti vahvistettu tai ei), raportin kattamalta ajanjaksolta ja kumulatiivisesti.

Tietoja kerätessä tulee noudattaa seuraavia periaatteista:

- Taulukkoa 1 lukuunottamatta, kaikki taulukot perustuvat reaktioiden määrään (esitetty PT-termittain ja SOC-luokittain) eikä tapausten määrään.
- Kaikki taulukot perustuvat geneeriseen, ei tuotekohtaiseen tietoon¹. Tuotekohtaiset tiedot voidaan arvioida signaalin lopullisessa arvioinnissa
- "Kumulatiivisesti" tarkoittaa rokotteen käytön aloittamisesta lähtien; tapauksia, joita ei ole raportoitu kiinnostuksen kohteena olevan ajanjakson aikana, ei tulisi esittää taulukoissa.
- Kaikki ei-lääketieteellisesti vahvistetut tapaukset ovat sellaisia, jotka on lisätty tietokantaan tietojen lukitsemiskohdassa. Ne tapaukset, joita ei vielä ole lisätty, tulisi raportoida seuraavassa S-PSUR:issa.
- Linjalistaus kuolemaan johtaneista tapauksista esitetään liitteenä.

Raportin yhteydessä tulisi esittää lyhyt yhteenveto, jossa tulee korostaa vahvistettuja signaaleja ja erityisesti huomioitavia alueita, ottaen huomioon tiedot, joita ilmenee tehostetussa turvallisuusseurannassa (ESS). Mikäli esiintyy useita signaaleja, tulee asettaa etusijalle signaalin loppuarviointi, jonka yhteydessä tulisi esittää asianmukaiset määräajat täydellisen signaalin arviointiraportin antamiselle.

Raportti rokotteen jakelusta

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

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

¹ Perustuu oletukseen, että tuotenimeä ei tulla antamaan merkittävässä osassa tapauksia.

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

Kuvaus		
Pandemian aikana hakija kerää pandemiarokotteen kliinistä turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot ja lähettää tiedot CHMP:lle arvioitaviksi.		Rokotteen käyttöönoton jälkeen ensimmäisen pandemian yhteydessä.
Pandemian aikana hakija suorittaa tehostetun turvallisuusseurannan (ESS) riskienhallintasuunnitelman (RMP) mukaisesti.		Rokotteen käyttöönoton jälkeen ensimmäisen pandemian yhteydessä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIRASIA RUISKULLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.

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

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

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

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.

Varoitus: Ei saa pistää laskimoon eikä ihon sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista varovasti ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIRASIA 1 ANNOKSEN INJEKTIOPULLOLLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Foclivia injektioneste, suspensio

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.

Injektiopullo

10 x 1 annos

1 annos (0,5 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.

Varoitus: Ei saa pistää laskimoon eikä ihon sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista varovasti ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/577/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIRASIA 10 ANNOKSEN INJEKTIOPULLOLLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.

Varoitus: Ei saa pistää laskimoon eikä ihon sisään.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista varovasti ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/577/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:

SN:

NN:

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Foclivia-injektio

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

Lihaksensisäinen injektio hartialihakseen

2. ANTOTAPA

Ravista varovasti ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

Seqirus S.r.l. - Italia

Säilytä jääkaapissa.

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Foclivia-injektio

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

Lihaksensisäinen injektio hartialihakseen

2. ANTOTAPA

Ravista varovasti ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

Seqirus S.r.l. - Italia

Säilytä jääkaapissa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Foclivia injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään

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

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

Se on tarkoitettu käytettäväksi estämään H5N1-virustyyppin aiheuttama influenssa.

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

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

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

Foclivia-valmistetta ei saa antaa, jos

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat tätä rokotetta

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

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

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

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

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

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

Muut lääkevalmisteet ja Foclivia

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Foclivia sisältää natriumia ja kaliumia

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

3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteen virallisten suositusten mukaisesti.

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

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään kolmen viikon kuluttua.

4. Mahdolliset hättavaikutukset

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

Kerro välittömästi lääkäriille tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos havaitset seuraavan hättavaikutuksen, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärintoitoa tai sairaalahoitoa:

- hengitysvaikeudet, huimaus, heikko ja nopea pulssi sekä ihottuma, jotka ovat anafylaktisen reaktion (hyvin vaikean allergisen reaktion) oireita.

Alla luetellut hättavaikutukset ovat ilmenneet Foclivia-rokotteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa:

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

- Kipu/arkuus pistoskohdassa
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Mustelma pistoskohdassa*
- Lihassärky
- Päänsärky
- Väsymys
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset
- Hikoilu*
- Pahoinvointi*
- Ruokailutottumusten muutos**
- Ripuli
- Oksentelu
- Hikoilu ja epätavallinen hikoilu**
- Uneliaisuus**
- Ärtisyys**
- Epätavallinen itkuisuus**
- Kuume***

**Raportoitiin aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä esiintyvyydellä yleinen*

***Raportoitiin ainoastaan 6–35 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja pienillä lapsilla*

****Raportoitiin esiintyvyydellä hyvin yleinen ainoastaan 6 kuukauden – 8 vuoden ikäisillä lapsilla. Raportoitiin 9–60 vuoden ikäisillä nuorilla ja aikuisilla esiintyvyydellä yleinen ja iäkkäillä (yli 61-vuotiailla) esiintyvyydellä melko harvinainen*

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

- Nivelsärky
- Verenvuoto pistoskohdasta
- Ruokahaluttomuus

Melko harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 1 000:sta):

- Nokkosihottuma (urtikaria)

Nämä hättavaikutukset ovat yleensä lieviä ja häviävät 3 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne pitkittyvät, KERRO LÄÄKÄRILLE.

Haittavaikutuksia potilailla, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia, kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat, ja joilla immuunipuolustusjärjestelmä on heikentynyt (immuunipuutteisuus), kuten esimerkiksi HIV-potilaat
Pahoinvointi, nivelsärky, ripuli ja ruokahaluttomuus olivat hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia tässä potilasryhmässä. Lisäksi oksentelua raportoitiin usein.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen

Alla esitetyt muut haittavaikutukset ovat esiintyneet päivien tai viikkojen kuluttua toisella, Focetria H1N1v -nimisellä rokotteella rokotuksen jälkeen. Tämä rokote on Foclivia-rokotteen kaltainen, ja siinä käytetään samaa adjuvanttia. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
 - Kutina
 - Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen
 - Angioedeema (allergisesta reaktiosta johtuva poikkeava ihoturvotus, yleensä silmien ympärillä, huulissa, kielessä, käsissä tai jalkaterissä)
- Suolistohäiriöt, kuten:
 - Vatsakipu
- Huimaus, uneliaisuus
- Hermoston häiriöt, kuten
 - Voimakas yhtä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
 - Pistely
 - Kouristuskohtaukset
 - Neuriiitti (hermotulehdus)
 - Synkopee tai presynkopee (pyörtyminen tai pyörtymistä enteilevät oireet)
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytykset (epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke), sydämen tiheälyöntisyys (normaalia nopeampi sydämensyke), heikotus, kivut raajoissa, yskä ja voimattomuus (epätavallinen heikkous)
- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Foclivia sisältää

- Vaikuttava aine:

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

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvantti:

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

- Muut aineet:

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Foclivia on maidonvalkoinen neste.

Se toimitetaan käyttövalmiissa ruiskussa, joka sisältää kerta-annoksen (0,5 ml) injeksiota varten.

Pakkaus sisältää 1 tai 10 ruiskua ilman neulaa tai neulalla varustettuna.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

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

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ohjeet rokotteen antamisesta:

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

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

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

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

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Foclivia injektioneste, suspensio

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään

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

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

Se on tarkoitettu käytettäväksi estämään H5N1-virustyyppin aiheuttama influenssa.

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

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

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

Foclivia-valmistetta ei saa antaa, jos

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat tätä rokotetta

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

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

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

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

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

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

Muut lääkevalmisteet ja Foclivia

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Foclivia sisältää natriumia ja kaliumia

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

3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteen virallisten suositusten mukaisesti.

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

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään kolmen viikon kuluttua.

4. Mahdolliset hättavaikutukset

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

Kerro välittömästi lääkäriille tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos havaitset seuraavan hättavaikutuksen, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärintoitoa tai sairaalahoitoa:

- hengitysvaikeudet, huimaus, heikko ja nopea pulssi sekä ihottuma, jotka ovat anafylaktisen reaktion (hyvin vaikean allergisen reaktion) oireita.

Alla luetellut hättavaikutukset ovat ilmenneet Foclivia-rokotteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa:

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

- Kipu/arkuus pistoskohdassa
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Mustelma pistoskohdassa*
- Lihassärky
- Päänsärky
- Väsymys
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset
- Hikoilu*
- Pahoinvointi*
- Ruokailutottumusten muutos**
- Ripuli
- Oksentelu
- Hikoilu ja epätavallinen hikoilu**
- Uneliaisuus**
- Ärtisyys**
- Epätavallinen itkuisuus**
- Kuume***

**Raportoitiin aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä esiintyvyydellä yleinen*

***Raportoitiin ainoastaan 6–35 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja pienillä lapsilla*

****Raportoitiin esiintyvyydellä hyvin yleinen ainoastaan 6 kuukauden – 8 vuoden ikäisillä lapsilla. Raportoitiin 9–60 vuoden ikäisillä nuorilla ja aikuisilla esiintyvyydellä yleinen ja iäkkäillä (yli 61-vuotiailla) esiintyvyydellä melko harvinainen*

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

- Nivelsärky
- Verenvuoto pistoskohdasta
- Ruokahaluttomuus

Melko harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 1 000:sta):

- Nokkosihottuma (urtikaria)

Nämä hättavaikutukset ovat yleensä lieviä ja häviävät 3 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne pitkittyvät, KERRO LÄÄKÄRILLE.

Haittavaikutuksia potilailla, joilla on pitkäaikaisia perussairauksia, kuten esimerkiksi diabetes, keuhkosairaus tai sydänvaivat, ja joilla immuunipuolustusjärjestelmä on heikentynyt (immuunipuutteisuus), kuten esimerkiksi HIV-potilaat
Pahoinvointi, nivelsärky, ripuli ja ruokahaluttomuus olivat hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia tässä potilasryhmässä. Lisäksi oksentelua raportoitiin usein.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen

Alla esitetyt muut haittavaikutukset ovat esiintyneet päivien tai viikkojen kuluttua toisella, Focetria H1N1v -nimisellä rokotteella rokotuksen jälkeen. Tämä rokote on Foclivia-rokotteen kaltainen, ja siinä käytetään samaa adjuvanttia. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
 - Kutina
 - Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen
 - Angioedeema (allergisesta reaktiosta johtuva poikkeava ihoturvotus, yleensä silmien ympärillä, huulissa, kielessä, käsissä tai jalkaterissä)
- Suolistohäiriöt, kuten:
 - Vatsakipu
- Huimaus, uneliaisuus
- Hermoston häiriöt, kuten
 - Voimakas yhtä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
 - Pistely
 - Kouristuskohdotukset
 - Neuriiitti (hermotulehdus)
 - Pyörtyminen tai pyörtymistä enteilevät oireet
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytykset (epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke), sydämen tiheälyöntisyys (normaalia nopeampi sydämensyke), heikotus, kivut raajoissa, yskä ja voimattomuus (epätavallinen heikkous)
- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

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

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

Yli viikon kestävä laaja turvotus raajassa, johon pistos on annettu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Foclivia sisältää

- Vaikuttava aine:

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

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvantti:

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

- Muut aineet:

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Foclivia on maidonvalkoinen neste.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

Valmistaja

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

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

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

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

Ohjeet rokotteen antamisesta:

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

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

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Foclivia on ja mihin sitä käytetään

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

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

Se on tarkoitettu käytettäväksi estämään H5N1-virustyyppin aiheuttama influenssa.

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

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

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

Foclivia-valmistetta ei saa antaa, jos

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat tätä rokotetta

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

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

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

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

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

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

Muut lääkevalmisteet ja Foclivia

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Foclivia sisältää tiomersaalia

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

Foclivia sisältää natriumia ja kaliumia

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

3. Miten Foclivia-valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteen virallisten suositusten mukaisesti.

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

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään kolmen viikon kuluttua.

4. Mahdolliset hättavaikutukset

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

Kerro välittömästi lääkärille tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos havaitset seuraavan hättavaikutuksen, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa tai sairaalahoitoa:

- hengitysvaikeudet, huimaus, heikko ja nopea pulssi sekä ihottuma, jotka ovat anafylaktisen reaktion (hyvin vaikean allergisen reaktion) oireita.

Alla luetellut hättavaikutukset ovat ilmenneet Foclivia-rokotteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa:

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

- Kipu/arkuus pistoskohdassa
- Pistoskohdan ihon kovettumat
- Pistoskohdan punoitus
- Pistoskohdan turvotus
- Mustelma pistoskohdassa*
- Lihassärky
- Päänsärky
- Väsymys
- Yleinen huonovointisuus
- Vilunväristykset
- Hikoilu*
- Pahoinvointi*
- Ruokailutottumusten muutos**
- Ripuli
- Oksentelu
- Hikoilu ja epätavallinen hikoilu**
- Uneliaisuus**
- Ärtisyys**
- Epätavallinen itkuisuus**
- Kuume***

**Raportoitiin aikuisilla ja iäkkäillä henkilöillä esiintyvyydellä yleinen*

***Raportoitiin ainoastaan 6–35 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja pienillä lapsilla*

****Raportoitiin esiintyvyydellä hyvin yleinen ainoastaan 6 kuukauden – 8 vuoden ikäisillä lapsilla. Raportoitiin 9–60 vuoden ikäisillä nuorilla ja aikuisilla esiintyvyydellä yleinen ja iäkkäillä (yli 61-vuotiailla) esiintyvyydellä melko harvinainen*

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

- Nivelsärky
- Verenvuoto pistoskohdasta
- Ruokahaluttomuus

Melko harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 1 000:sta):

- Nokkosihottuma (urtikaria)

Nämä hättavaikutukset ovat yleensä lieviä ja häviävät 3 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne pitkittyvät, KERRO LÄÄKÄRILLE.

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

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

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen

Alla esitetyt muut haittavaikutukset ovat esiintyneet päivien tai viikkojen kuluttua toisella, Focetria H1N1v -nimisellä rokotteella rokotuksen jälkeen. Tämä rokote on Foclivia-rokotteen kaltainen, ja siinä käytetään samaa adjuvanttia. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä Foclivia-rokotuksen yhteydessä.

- Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien
 - Kutina
 - Ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen
 - Angioedeema (allergisesta reaktiosta johtuva poikkeava ihoturvotus, yleensä silmien ympärillä, huulissa, kielessä, käsissä tai jalkaterissä)
- Suolistohäiriöt, kuten:
 - Vatsakipu
- Huimaus, uneliaisuus
- Hermoston häiriöt, kuten
 - Voimakas yhtiä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu
 - Pistely
 - Kouristuskohdat
 - Neuriitti (hermotulehdus)
 - Synkopee tai presynkopee (pyörtyminen tai pyörtymistä enteilevät oireet)
- Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytys (epäsäännöllinen tai voimakas sydämensyke), sydämen tiheälyöntisyys (normaalia nopeampi sydämensyke), heikotus, kivut raajoissa, yskä ja voimattomuus (epätavallinen heikkous)
- Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen tai verenpaineen lasku liian matalaksi, mikä voi hoitamattomana johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat tarvittaessa antaa oikeanlaista ensiapua.

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

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

Yli viikon kestävä laaja turvotus raajassa, johon pistos on annettu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Foclivia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Foclivia sisältää

- Vaikuttava aine:

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

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvantti:

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

- Muut aineet:

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Foclivia on maidonvalkoinen neste.

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

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

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

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

Ohjeet rokotteen antamisesta:

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

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

Kirjaa ensimmäisen annoksen ottamispäivämäärä ja -aika injektiopullon etikettiin.

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

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

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.