

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Foclivia stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Bóluefni gegn inflúensufaraldri (H5N1) (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur)

2. INNIHALDSLÝSING

Yfirborðsmótefnavakar inflúensuveiru (hemagglútínín og neuraminidasi)* af eftirfarandi stofni:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrógrömm** í hverjum 0,5 ml skammti

* ræktað í frjógvöðum hænueggjum frá heilbrigðum hæsnahópum

** tjáð í mikrógrömmum hemagglútíníns.

Ónæmisglæðir MF59C.1 inniheldur:

Skvalen	9,75 milligrömm
Pólýsorbat 80	1,175 milligrömm
Sorbítan tríóleat	1,175 milligrömm
Natríumsítrat	0,66 milligrömm
Sítrónusýra	0,04 milligrömm

Þetta bóluefni er í samræmi við tilmæli frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO) og ákvörðun Evrópusambandsins hvað varðar faraldurinn.

Foclivia gæti innihaldið efnaleifar af eggja- og hæsnaprótínunum, eggjahvítu, kanamýcínsúlfati, neómýcínsúlfati, formaldehyði, hýdrókortísóni og cetýltrímetyllammóníumbromíði sem notuð eru í framleiðsluferlinu (sjá kafla 4.3).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu.
Mjólkurhvítur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Forvörn gegn inflúensu við aðstæður þar sem faraldri hefur opinberlega verið lýst yfir.
Foclivia ætti að nota í samræmi við opinber tilmæli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einstaklingar 6 mánaða og eldri: gefið tvo skammta (0,5 ml hvorn), með að minnsta kosti 3 vikna millibili.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um gjöf þriðja skammts (örvunarskammts) 6 mánuðum eftir fyrsta skammtinn (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Börn

Upplýsingar varðandi börn á aldrinum 6 mánaða til 17 ára eru tilgreindar í kafla 5.1.
Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi börn yngri en 6 mánaða.

Lyfjagjöf

Bóluefnið er gefið með inndælingu í vöðva, helst í framanvert læri hjá ungbörnum eða í axlarvöðvasvæði á upphandlegg hjá eldri einstaklingum.

4.3 Frábendingar

Saga um bráðaofnæmisviðbrögð (þ.e. lífshættuleg) við einhverjum innihaldsefnanna eða leifa (eggja, kjúklingapróteina, eggjahvítu, kanamýcínsúlfats, neómýcínsúlfats, formaldehýðs, hýdrókortísóni og cetýltrímetýlammóníumbromíðs) í bóluefninu.

Þegar faraldur er til staðar getur hins vegar verið viðeigandi að gefa þetta bóluefni þeim einstaklingum sem eru með sögu um bráðaofnæmi, að því tilskildu að endurlífgunarbúnaður sé tafarlaust til reiðu ef á þarf að halda. Sjá kafla 4.4.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Gæta skal varúðar þegar einstaklingi er gefið bóluefnið sem vitað er til að sé með ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu, fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 og fyrir efnaleifum (eggjum, kjúklingapróteinum, eggjahvítu, kanamýcínsúlfati, neómýcínsúlfati, formaldehýði, hýdrókortísóni og cetýltrímetýlammóníumbromíði).

Eins og á við um öll bóluefni í formi stungulyfja ætti viðeigandi lækni meðferð og –umsjón ávallt að vera til reiðu ef mjög sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð koma fram í kjölfar bólusetningar með bóluefninu.

Fresta skal ónæmisáðgerð hjá sjúklingum með sjúkdóm ásamt hita þar til hitinn hverfur.

Ónæmisbældir einstaklingar

Ónæmisbældir einstaklingar, hvort sem það er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, HIV-sýkingar eða af öðrum orsökum, gætu haft minnkaða ónæmissvörun við virkri bólusetningu.

Bóluefnið má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa í æð eða í húð.

Engin gögn eru til um gjöf Foclivia undir húð. Heilbrigðisstarfsfólk þarf að meta ávinning og mögulega áhættu af því að gefa bóluefnið einstaklingum með blóðflagnafæð eða einhverjar blæðingartruflanir sem mæla gegn inndælingu í vöðva nema að mögulegur ávinningur sé meiri en blæðingarhætta.

Vörn gegn inflúensu

Engin fylgni hefur verið staðfest milli tiltekinnar ónæmissvörunar og varnar gegn inflúensu af gerð A (H5N1).

Ekki er víst að bólusetting einstaklingar myndi ónæmissvörun sem veitir vörn.

Einhver krossmótefnasvörun hefur komið fram í klínískum rannsóknum gegn H5N1 veirum af öðrum greinum en tengdust bóluefnisstofninum. Hins vegar er óljóst hversu mikil vörn stafar af H5N1 stofnum af öðru greinum (sjá kafla 5.1).

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um öryggi, ónæmissvörun eða verkun sem styðja við að hægt sé að skipta Foclivia út fyrir önnur H5N1 eingild bóluefni.

Þótt engar upplýsingar liggi fyrir um notkun Foclivia hefur verið tilkynnt um krampatilvik með og án hita hjá einstaklingum sem hafa verið bólusettir með Focetria, sem er MF59.1 ónæmisglætt bóluefni gegn H1N1-heimsfaraldri, sem svipar til Foclivia.

Meirihluti hitakrampanna kom fram hjá einstaklingum á barnsaldri. Einhver tilvik komu fram hjá einstaklingum með sögu um flogaveiki. Veita skal einstaklingum með flogaveiki sérstaka athygli og læknirinn ætti að upplýsa þá (eða foreldra þeirra) um möguleikana á krömpum. (sjá kafla 4.8).

Eftir, eða jafnvel fyrir, hvers kyns bólusetningu getur yfirlið átt sér stað sem sálræn viðbrögð við nálarstungunni. Þessu geta fylgt nokkur taugafræðileg einkenni eins og skammvinn sjóntruflun, náladofi og þankippahreyfingar í útlimum meðan á bata standur. Mikilvægt er að hafa ferli til staðar sem miða að því að koma í veg fyrir meiðsli af völdum yfirliða.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gefa má Foclivia samhliða árstíðabundnu influensubóluefni sem ekki er ónæmisglætt og framkvæma skal ónæmisáðgerð á mismunandi útlimi.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um samhliða gjöf Foclivia með öðrum bóluefnum en árstíðabundnu influensubóluefni sem ekki er ónæmisglætt. Ef samhliða lyfjagjöf með öðru bóluefni er íhuguð ætti hins vegar ekki að framkvæma ónæmisáðgerðirnar á sama útlím. Hafa skal hugfast að aukaverkanir geta magnast.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Meðgangi

Takmarkaðar upplýsingar sem fengust frá konum sem urðu barnshafandi á meðan á klínískum rannsóknum stóð með Foclivia eða öðrum bóluefnum gegn heimsfaraldri sem voru ónæmisglædd með MF59C.1, nægðu ekki til að veita upplýsingar um áhættu tengda bóluefni á meðgöngu.

Hins vegar er áætlað að meðan á 2009 H1N1 heimsfaraldrinum stóð hafi fleiri en 90.000 konur hafi verið bólusettar með Focetria (bóluefni gegn H1N1-heimsfaraldri sem svipar til Foclivia) sem inniheldur MF59C.1 í sama magni og er í Foclivia. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu og niðurstöður úr íhlutandi rannsókn benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu. Að auki hafa niðurstöður úr tveimur, stórum áhorfsrannsóknum sem hannaðar voru til að meta öryggi Focetria við notkun á meðgöngu ekki sýnt fram á aukna tíðni meðgöngusykursýki, meðgöngueitrun, fósturláta, andvana fæðinga, lágrar fæðingarþyngdar, fæðinga fyrir tímann, nýburadauða og meðfæddra vanskapana hjá næstum 10.000 bólusettum, þunguðum konum og börnum þeirra samanborið við samanburðarhópa sem ekki fengu bólusetningu.

Heilbrigðisstarfsfólk verður að meta ávinning og hugsanlega áhættu af bólusetningu með Foclivia hjá þunguðum konum með hliðsjón af opinberum ráðleggingum.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nein gögn um notkun Foclivia við brjóstagjöf. Íhuga skal hugsanlegan ávinning og áhættu fyrir móðurina og barnið áður en Foclivia er gefið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Rannsókn á kvenkyns kanínum hefur ekki sýnt fram á eiturvekanir á æxlun og þroska af völdum Foclivia (sjá kafla 5.3). Frjósemi karldýra hefur ekki verið metin hjá dýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Foclivia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður gætu sumar aukaverkananna sem greint er frá í kafla 4.8 haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi H5N1 bóluefnis með MF59C.1 ónæmisglæði (7,5 eða 15 míkrogrömmum af hemagglutíníni, HA) sem inniheldur annaðhvort A/turkey/Turkey/1/2005 eða A/Vietnam/1194/2004 stofn hefur verið metið í níu klínískum rannsóknum, hjá heilbrigðum þátttakendum, sem tóku til 5055 fullorðinna, aldraðra og barna. Alls voru 4041 fullorðnir þátttakendur á aldrinum 18 til 60 ára og 540 þátttakendur voru 61 árs og eldri. Af börnunum voru 214 þátttakendur 6 til 35 mánaða, 167 þátttakendur voru 3 til 8 ára og 93 þátttakendur voru 9 til 17 ára.

Á heildina litið var öryggi sambærilegt hjá fullorðnum, öldruðum og börnum.

Klínískar rannsóknir hjá 383 einstaklingum sem fengu MF59C.1 ónæmisglætt bóluefni með H1N1, H5N3 eða H9N2 stofni sýndu svipaðar öryggisupplýsingar og rannsóknirnar á H5N1.

Án tillits til mótefnavakaskammts, undirgerðar mótefnavaka eða aldurshóps var tímalengd flestra aukaverkanana sem spurt var um eftir bólusetningu stutt, bæði staðbundinna og altækra. Þær komu fram fljótlega eftir bólusetningu og voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika. Í öllum rannsóknunum fækkaði almennt tilkynningum um staðbundnar aukaverkanir eftir seinni bólusetninguna samanborið við þá fyrri.

Tafla yfir aukaverkanir

Hjá fullorðnum 18 til 60 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (59%), vöðvaverkir (34%), höfuðverkur (26%), roði á stungustað (24%), þreyta (24%), herslismyndun á stungustað (21%), þroti á stungustað (15%), kuldahrollur (13%) og lasleiki (13%).

Hjá öldruðum þátttakendum (≥ 61 árs), voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (35%), vöðvaverkir (24%), roði á stungustað (17%), höfuðverkur (16%), kuldahrollur (12%) þreyta (10%) og lasleiki (10%).

Hjá börnum og unglingum 3 til 17 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (95%), höfuðverkur (61%), vöðvaverkir (60%), þreyta (41%), roði á stungustað (60%), herslismyndun á stungustað (34%), þroti á stungustað (34%), lasleiki (32%), ógleði (25%), svitnun (18%), kuldahrollur (19%) niðurgangur (18%) og flekkblæðing á stungustað (16%).

Hjá ungbörnum og börnum 6 til 35 mánaða voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) roði á stungustað (62%), pirringur (57%), eymsli (55%), óvenjulegur grátur (48%), syfja (45%), herslismyndun á stungustað (38%), þroti á stungustað (37%), breyting á matarvenjum (36%), niðurgangur (34%), hiti (27%), flekkblæðing á stungustað (19%), uppköst (10%), svitnun (10%) og óvenjuleg svitnun (10%).

Tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um eftir bóluefnisskammta (þ.e. fyrsta, annan eða örvunarskammt hjá þátttakendum á öllum aldri) er sett fram samkvæmt eftirfarandi MedDRA tíðniflokkun og flokkun eftir líffærum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Ónæmiskerfi				Bráða ofnæmi
Efnaskipti og næring	Breyting á matarvenjum ¹	Lystarleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Meltingarfæri	Ógleði ³ , niðurgangur ³ , uppköst ³			
Húð og undirhúð	Svitnun ³ , óvenjuleg svitnun ¹		Ofsakláði	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	Liðverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þroti á stungustað, verkur á stungustað, eymsli á stungustað ¹ , hersli á íkomustað, roði á íkomustað, flekkblæðing á stungustað ³ , þreyta, kuldahrollur/skjálfti, lasleiki, syfja ¹ , pírringur ¹ , óvenjulegur grátur ¹ , hiti ⁴	Blæðing á stungustað		

¹ Eingöngu tilkynnt hjá börnum 6-35 mánaða

³ Tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs)

⁴ Tilkynnt sem mjög algeng aukaverkun eingöngu hjá börnum 6 mánaða til 8 ára. Tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá unglingum og fullorðnum 9-60 ára og sjaldgæf aukaverkun hjá öldruðum (≥ 61 árs)

Meirihluti þessara aukaverkana hverfa venjulega innan 3 daga án meðferðar.

Klínískar rannsóknir á sérstökum sjúklingahópum

Aukaverkanir voru metnar hjá sérstökum sjúklingahópum í tveimur klínískum rannsóknum, V87_25 og V87_26, á fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 ára) þátttakendum sem voru ýmist heilbrigðir, með undirliggjandi kvilla eða ónæmisbældir.

Í rannsóknum V87_25 og V87_26 var öryggi H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hjá heilbrigðum fullorðnum og öldruðum einstaklingum í samræmi við fyrirliggjandi öryggisupplýsingar úr fyrri klínískum rannsóknum. Hjá ónæmisbældum einstaklingum á aldrinum 18 til 60 ára varð hins vegar vart við örlítið hærri tíðni ógleði (13,0%). Auk þess var tilkynnt um hærri tíðni liðverkja (allt að 23,3%) bæði hjá ónæmisbældum einstaklingum og einstaklingum með undirliggjandi kvilla.

Upplýsingum um eftirfarandi aukaverkanir sem sérstaklega var haft auga með var að auki safnað í rannsóknunum tveimur og tilkynnt var um þær af eftirfarandi tíðni hjá öllum einstaklingum í

rannsókninni sem fengu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, burtséð frá aldri eða heilsufari: niðurgangur (allt að 11,9%), lystarleysi (allt að 10,9%) og uppköst (allt að 1,7%). Í báðum rannsóknunum tilkynntu einstaklingar sem voru með undirliggjandi kvilla eða ónæmisbæðir um hærri tíðni niðurgangs, lystarleysis og uppkasta samanborið við heilbrigða einstaklinga (burtséð frá aldri).

Eftirlit eftir markaðssetningu

Engin reynsla liggur fyrir eftir markaðssetningu Foclivia.

Til viðbótar við aukaverkanir sem taldar eru upp úr klínískum rannsóknum voru eftirtaldar aukaverkanir tilkynntar við eftirlit með H1N1v eftir markaðssetningu (samþykkt til notkunar frá 6 mánaða aldri meðan á influensuheimsfaraldri stóð 2009 og sem inniheldur sama MF59 ónæmisglæði og er framleitt eftir sama ferli og Foclivia).

Blóð og eitlar

Eitlastækkarir.

Ónæmiskerfi

Ofnæmi, bráðafnæmi, þar með talið mæði, berkjukrampi, bjúgur í koki sem leiðir í mjög sjaldgæfum tilfellum til loss.

Taugakerfi

Sundl, svefndrungi, yfirlið, yfirliðstilfinning, taugaverkur, tilfinningarglöp, krampar og taugabólga.

Hjarta

Hjartsláttarónot, hraðtaktur.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Hósti.

Meltingarfæri

Kviðverkur.

Húð og undirhúð

Almenn viðbrögð í húð, þar með talið kláði, almenn útbrot og ofnæmisbjúgur.

Stoðkerfi og bandvefur

Máttleysi í vöðvum, verkur í útlimum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Þróttleysi.

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir við lyfjagát eftir markaðssetningu árstíðabundinna þrígildra bóluefna sem ekki voru ónæmisglædd hjá öllum aldurhópum og fyrir árstíðabundið, MF59-ónæmisglætt, þrígilt bóluefni sem samþykkt er til notkunar hjá öldruðum 65 ára og eldri:

Blóð og eitlar

Blóðflagnafæð (í sumum tilfellum blóðflögufjöldi innan við 5000 í mm³, sem gengur til baka).

Taugakerfi

Taugakvillar s.s. heila- og mænubólga og Guillain-Barré heilkenni.

Æðar

Bláæðabólga, hugsanlega ásamt skammvinnnum nýrnaeinkennum.

Húð og undirhúð

Regnbogaroði.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mikill þroti í útlím sem sprautað var í sem varir lengur en viku, viðbrögð sem líkjast netjubólgu á stungustað (í sumum tilvikum koma þroti, verkur og roði fram á meira en 10 cm svæði og var lengur en 1 viku).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert tilvik ofskömmtnunar hefur verið tilkynnt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Inflúensubóluefni, ATC-flokkur: J07BB02

Verkun og öryggi

Viðbúnaðarbóluefni gegn heimsfaraldri innihalda inflúensumótvaka sem eru ólíkir þeim sem finnast í inflúensuveirum sem eru í umferð. Hægt er að líta á þessa mótvaka sem „nýja“ mótvaka og þeir líkja eftir ástandi þar sem markþýði bólusetningarinnar hefur lítið ónæmi (e. immunologically naïve). Upplýsingar sem fengust við notkun viðbúnaðarbóluefnis gegn heimsfaraldri munu styðja þá bólusetningaraðferð sem líklegast er að verði notuð fyrir faraldursbóluefnið: gögn sem fengin eru varðandi klínískt öryggi og verkun með viðbúnaðarbóluefnum gegn heimsfaraldri eiga einnig við um faraldursbóluefni.

Ónæmissvörun gagnvart H5N1 bóluefni með MF59C.1 ónæmisglæði sem innihélt A/Vietnam/1194/2004 eða A/turkey/Turkey/1/2005 stofn.

Fullorðnir (18-60 ára)

Klínísk II. stigs rannsókn (V87P1) var framkvæmd með H5N1-bóluefni sem innihélt A/Vietnam/1194/2004 og var ónæmisglætt með MF59C.1 hjá 312 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Tveir skammtar af bóluefni sem innihélt 7,5 míkrogrömm hemagglútínín (HA)/skammt með voru gefnir 156 fullorðnum einstaklingum með þriggja vikna millibili. Ónæmissvörun var metin hjá 149 einstaklingum.

Í III. stigs klínískri rannsókn (V87P13) tóku þátt 2.693 fullorðnir einstaklingar og 2.566 fengu tvo skammta af MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 bóluefni sem innihélt A/Vietnam/1194/2004 7,5 míkrogrömm HA/skammt, sem gefnir voru með þriggja vikna millibili. Ónæmingargeta var metin í undirhópi (N=197) einstaklinganna.

Í þriðju klínískri rannsókn (V87P11) fengu 194 fullorðnir þátttakendur tvo skammta af MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 bóluefni sem innihélt A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 míkrogrömm HA/skammt, sem gefnir voru með þriggja vikna millibili. Ónæmingargeta var metin hjá 182 einstaklingum.

Hlutfall ónæmisvarnar*, hlutfall mótefnavendingar** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hjá fullorðnum mæld með einssviðs rauðkornaröfsprófi (SRH), voru eftirfarandi:

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=149	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=197	Rannsókn V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 degi eftir 2. skammt N=182
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=69	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=128	-
Ástand í sermi í upphafi	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* ónæmisvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutföll margfeldismeðaltals (GMR) SRH

Niðurstöður míkrohlutleysingarprófs (MN) gegn A/Vietnam/1194/2004 (rannsóknir V87P1 og V87P13) benda til hlutfalls ónæmisvarnar á bilinu 67% (60-74) til 85% (78-90) og mótefnavendingar á bilinu 65% (58-72) til 83% (77-89). Ónæmissvörun við bólusetningu sem metin var með MN-prófi staðfesti niðurstöður úr SRH-prófi.

Í rannsókn V87P11 MN benda niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 til 85% (79-90) ónæmisvarnar og 93% (89-96) mótefnamyndunar. Ónæmissvörun við bólusetningu metin með MN prófi er samskonar og það sem fram kom með SRH prófi.

Varanleiki mótefna eftir fyrstu bólusetningu hjá þessu þýði var metinn með hömluprófun með rauðkornakekkjun (*Hemagglutination Inhibition*, HI), SRH- og MN-prófum. Miðað við styrk mótefna sem fékkst á degi 43 eftir að frumbólusetningaráætlun var lokið, hafði mótefnastyrkur á degi 202 minnkað um 1/5 til 1/2 af fyrri styrk.

Aldraðir (≥ 61 ára)

Hlutfall ónæmisvarnar*, hlutfall mótefnavendingar** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 bóluefni (A/Vietnam/1194/2004 og A/turkey/Turkey/1/2005) hjá einstaklingum 61 árs og eldri (takmarkaður fjöldi einstaklinga var eldri en 70 ára; N=123), mæld með SRH-prófi í tveimur klínískum rannsóknum, voru eftirfarandi:

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=84 ^a	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=210 ^b	Rannsókn V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 degi eftir 2. skammt N=132 ^c
----------------------	---	---	--

Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=66	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=143
Ástand í sermi í upphafi	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

a. Á aldrinum 62-88 ára; b Á aldrinum 61-68 ára; c Á aldrinum 61-89 ára

* ónæmisvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutföll margfeldismeðaltals SRH

Niðurstöður MN-prófs gegn A/Vietnam/1194/2004 (rannsóknir V87P1 og V87P13) benda til hlutfalls ónæmisvarnar á bilinu 57% (50-64) til 79% (68-87) og mótefnavendingar á bilinu 55% (48-62) til 58% (47-69). MN-niðurstöður sýndu, rétt eins og SRH-niðurstöður, öfluga ónæmissvörun eftir að fyrstu bólusetningaráætlun var lokið hjá öldruðum einstaklingum.

Í rannsókn V87P11, benda MN niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 til 68% (59-75) ónæmisvarnar og 81% (74-87) mótefnamyndunar. Ónæmissvörun við bólusetningu metin með MN prófi er samskonar og það sem fram kom með SRH prófi.

Varanleiki mótefna eftir fyrstu bólusetningu hjá þessu þýði, metinn með HI-, SRH- og MN-prófum, minnkaði um ½ til 1/5 af styrk eftir bólusetningu á degi 202 miðað við dag 43 eftir að fyrstu bólusetningaráætlun var lokið samkvæmt HI-, SRH- og MN-prófum. Allt að 50% (N=33) aldraðra einstaklinga á aldrinum 62 til 88 ára sem fengu MF59C.1 ónæmisglætt H5N1-bóluefni sem innihélt A/Vietnam/1194/2004 í rannsókn V87P1 voru með ónæmisvörn eftir sex mánuði.

Gefinn var þriðji skammturinn af H5N1-bóluefni með MF59C.1 (örvunarskammtur) 6 mánuðum eftir fyrstu bólusetningaráætlunina. Niðurstöðurnar eru sýndar samkvæmt SRH-prófi.

Hlutfall ónæmisvarnar*, hlutfall mótefnavendingar** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mæld með SRH-prófi, voru eftirfarandi:

	Rannsókn V87P1 Fullorðnir A/Vietnam/1194/2004 örvunarskammtur eftir 2. skammt	Rannsókn V87P2 Fullorðnir A/Vietnam/1194/2004 örvunarskammtur eftir 2. skammt	Rannsókn V87P1 Aldraðir A/Vietnam/1194/2004 örvunarskammtur eftir 2. skammt
SRH	N=71	N=13	N=38
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)

Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)
---------------------------------------	------------------	------------------	------------------

* ónæmisvörn: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$)

*** hlutföll margfeldismeðaltals SRH

• Stuðningsgögn um fullorðna og aldraða

Í tveimur skammtarannsóknnum (*dose finding studies*) fengu 80 fullorðnir einstaklingar ónæmisglætt viðbúnaðarbóluefni gegn heimsfaraldri (H5N3 eða H9N2). Tveir skammtar af bóluefni með H5N3 (A/Duck/Singapore/97) stofninum voru gefnir í 3 mismunandi skammtastærðum (7,5; 15 og 30 míkrogrömm HA/skammt) með þriggja vikna millibili.

Sermissýni voru borin saman við upphaflega H5N3-stofninn og einnig við ýmsa H5N1-stofna.

Sermissvörun sem kom fram við SRH-prófið sýndi að 100% einstaklinganna náðu ónæmisvörn og 100% mótefnavendingu eftir tvær 7,5 míkrogramma inndælingar. Einnig kom í ljós að bóluefnið sem var ónæmisglætt hvatti mótefni sem veittu víxlvernd gegn H5N1-stofnunum, sem voru einangraðir 2003 og 2004, sem sýndu fram á nokkurt mótefnavakaflökt miðað við upphaflegu stofnana.

Tveir skammtar af bóluefni sem innihélt H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) stofninn voru gefnir í 4 mismunandi skammtastærðum (3,75; 7,5; 15 og 30 míkrogrömm HA/skammt) með fjögurra vikna millibili. Sermissvörun sem fékkst með HI-prófi leiddi í ljós að 92% einstaklinganna náði ónæmisvörn og 75% mótefnavendingu eftir tvær 7,5 míkrogramma inndælingar.

Krossónæmissvörun

Krossónæmissvörun við H5N1 A/Vietnam/1194/2004 gegn A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Fullorðnir (18-60 ára)

Einhver ósamkynja ónæmissvörun gegn A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; grein 2.2) og A/Indonesia/5/2005 (grein 2.1) mældist bæði eftir aðra og þriðju bólusetninguna, sem bendir til krossónæmissvörunar greinar 1 bóluefnisins gegn stofnunum af grein 2.

Ónæmisvörn*, mótefnamyndun** og mótefnamyndunarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 eftir seinni skammtinn hjá fullorðnum á aldrinum 18-60 ára, mælt með SRH og HI prófum, var eftirfarandi:

	And-HA mótefni	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194 /2004 21 degi eftir 2. skammt N=70	Rannsókn V87P12 A/Vietnam/1194 /2004 21 degi eftir 2. skammt N=60	Rannsókn V87P3 A/Vietnam/1194 /2004 21 degi eftir 2. skammt N=30	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194 /2004 21 degi eftir 2. skammt N=197
SRH	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)

	Mótefnavendinga rþáttur (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	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Mótefnavendinga rþáttur (95% CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* ónæmisvörn: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$)

*** hlutföll margfeldismeðaltals SRH

† Í V87P1: grunnildi ekki prófuð

° mælt með HI prófi ≥ 40

°° hlutföll margfeldismeðaltals HI

MN niðurstöður úr klínísku rannsóknunum V87P12, V87P3 og V87P13 í töflunni hér að ofan benda til tíðni mótefnamyndunar og mótefnasvörunar gegn A/turkey/Turkey/2005 á bilinu 10% (2-27) til 39% (32-46) og 10% (2-27) til 36% (29-43), hvort um sig. MN niðurstöður gáfu GMR á móti A/turkey/Turkey/2005 á bilinu 1,59 til 2,95.

Aldraðir (≥ 61 árs)

Hlutfall ónæmisvarnar*, hlutfall mótefnavendingar* og mótefnavendingarþáttur** and-HA mótefna gegn H5N1 A/turkey/Turkey/05 eftir seinni skammtinn hjá öldruðum ≥ 61 árs, mæld með SRH-prófi og HI-prófi voru eftirfarandi:

	And-HA mótefni	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004
		21 degi eftir 2. skammt N=37	21 degi eftir 2. skammt N=207
SRH	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)*	NA***	48% (41-55)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)°	36%(21-54)	25% (19-32)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)°	NA***	19% (14-25)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

* mælt með SRH-prófi $\geq 25 \text{ mm}^2$

** hlutföll margfeldismeðaltals SRH

° mælt með HI-prófi ≥ 40

°° hlutföll margfeldismeðaltals HI

*** Í V87P1: grunnildi ekki prófuð

Niðurstöður MN-prófs úr klínísku rannsóknunum í töflunni hér að ofan benda til hlutfalls ónæmisvarnar gegn A/turkey/Turkey/05 á bilinu 11% (3-25) (rannsókn V87P1) til 30% (24-37) (rannsókn V87P13) og hlutfalls mótefnavendingar 25% (19-31) fyrir rannsókn V87P13. MN-niðurstöður rannsóknar V87P13 gáfu hlutfall margfeldismeðaltals gegn A/turkey/Turkey/05 sem var 2,01 (1,78-2,26).

Krossónæmissvörun við A/turkey/Turkey/1/2005 gegn A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004

Ósamkynja ónæmissvörun gegn A/Indonesia/5/2005 (grein 2.1) mældist í rannsókn V87P11 eftir aðra bólusetningu, sem bendir til krossónæmissvörunar greinar 2.2 bóluefnisins gegn stofnum af grein 2.1.

Ónæmisvörn*, mótefnamyndun** og mótefnamyndunarpáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 eftir seinni skammtinn hjá fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs) mælt með SRH og HI prófum, var eftirfarandi:

And-HA mótefni		V87P11 Fullorðnir (18-60 ára) N=182		V87P11 Aldraðir (≥ 61 -89 ára) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Ónæmisvörn (95% CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Mótefnamyndun (95% CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Mótefnamyndunarpáttur (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	Ónæmisvörn (95% CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Mótefnamyndun (95% CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Mótefnamyndunarpáttur (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 raunverulegt aldersbil þýðis sem tók þátt

* ónæmisvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutföll margfeldismeðaltals SRH

^o mælt með HI-prófi ≥ 40

^{oo} hlutföll margfeldismeðaltals HI

MN niðurstöður fyrir A/Indonesia/5/2005 benda til tíðni ónæmisvarnar 38% (31-45) hjá fullorðnum (18-60 ára og 14% (8-20) hjá öldruðum (≥ 61 árs); tíðni mótefnamyndunar 58% (50-65) hjá fullorðnum og 30% (23-38) hjá öldruðum og loks hlutfall margfeldismeðaltals 4,67 (3,95-5,56) hjá fullorðnum og 2,19 (1,86-2,58) hjá öldruðum.

MN niðurstöður fyrir A/Vietnam/1194/2004 benda til tíðni ónæmisvarnar 10% (6-16) hjá fullorðnum (18-60 ára) og 6% (3-11) hjá öldruðum (≥ 61 árs); tíðni mótefnamyndunar 19% (13-25) hjá fullorðnum og 7% (4-13) hjá öldruðum og loks hlutfall margfeldismeðaltals 1,86 (1,63-2,12) hjá fullorðnum og 1,33 (1,17-1,51) hjá öldruðum.

Langtíma ónæmingarminni með örvunarskammti:

Ein bólusetning með MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bóluefni kallaði fram mikil og hraðvirk viðbrögð í sermi hjá einstaklingum sem höfðu fengið fyrsta upphafs bólusetningu 6 til 8 árum áður með tveimur skömmtum af mismunandi bóluefni, með sömu samsetningu en með H5N3 stofni.

Í I. stig klínískri rannsókn (V87P3) fengu fullorðnir einstaklingar á aldrinum 18 til 65 ára, sem höfðu fengið fyrstu upphafs bólusetningu 6 til 8 árum áður með 2 skömmtum af MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bóluefni. Niðurstöður varðandi SRH eftir fyrsta skammtinn eru svipaðar og eftir fyrstu upphafs bólusetningu til fyrirbyggingar á heimsfaraldri og ósamgena örvunarskammt og sýndu tíðni ónæmisvarnar og mótefnavendingar sem nam 100% (74-100) auk 18-faldrar stækkunar SRH svæðis (GMR).

Aðrar bólusetningaráætlanir:

Í klínískri rannsókn þar sem metnar voru 4 mismunandi bólusetningaráætlanir hjá 240 einstaklingum á aldrinum 18 til 60 ára, þar sem annar skammturinn var gefinn annað hvort 1, 2, 3 eða 6 vikum eftir fyrsta skammtinn af MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bóluefni, náðust há mótetnagildi samkvæmt SRH mati hjá öllum hópum bólusetningaráætlunarinnar eftir 3 vikur frá annarri bólusetningu. Tíðni ónæmisvarnar samkvæmt SRH var á bilinu 86% til 98%, mótetnavending var á bilinu 64% til 90% og GMR á bilinu 2,92 til 4,57. Styrkur ónæmissvörunar var minni í hópnum sem fékk seinni skammtinn 1 viku síðar og meiri hjá hópnum þar sem lengra var á milli lyfjagjafa í áætluninni.

Einstaklingar með undirliggjandi sjúkdóma eða bælt ónæmiskerfi:

Mótetnamyndun með H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hjá fullorðnum (18 til 60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs) einstaklingum með undirliggjandi sjúkdóma (rannsókn V87_25) eða bælt ónæmiskerfi (einkum HIV-smitaðir einstaklingar) (rannsókn V87_26) var borin saman við heilbrigða fullorðna (18-60 ára) og aldraða (≥ 61 árs) einstaklinga í tveimur slembiröðuðum III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum (með undirtegund árstíðabundins þriggils, óvirkjaðs influensubóluefnis, ónæmisglæddu með MF59 sem samanburðarbóluefni, sem samþykkt var til notkunar fyrir aldraða einstaklinga 65 ára og eldri). Í rannsókn V87_25 og V87_26 voru 96 einstaklingar og 67 einstaklingar eldri en 70 ára, í þessari röð. Í báðum rannsóknunum kom mótetnamyndun með H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 fram á HI, SRH og MN prófum bæði eftir fyrsta og annan skammtinn.

Margfeldismeðaltalssvæði*, tíðni ónæmisvarnar*, tíðni mótetnavendingar* og mótetnavendingarþáttur** hvað varðar and-HA mótetfni gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, mæld með SRH prófum 21 degi eftir seinni skammtinn, voru sem hér segir:

Rannsókn V87_25				
	Fullorðnir (20-60 ára) ^a	Fullorðnir (19-60 ára) ^a	Aldraðir (61-84 ára) ^a	Aldraðir (61-79 ára) ^a
And-HA mótetfni (SRH)	Sjúkdómar N=140	Heilbrigðir N=57	Sjúkdómar N=143	Heilbrigðir N=57
Margfeldismeðaltalssvæði (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)
Tíðni ónæmisvarnar (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)
Tíðni mótetnavendingar (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)
Mótetnavendingarþáttur (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)
Rannsókn V87_26				
	Fullorðnir (20-60 ára) ^a	Fullorðnir (18-59 ára) ^a	Aldraðir (61-84 ára) ^a	Aldraðir (61-91 ára) ^a
And-HA mótetfni (SRH)	Bælt ónæmiskerfi N=143	Heilbrigðir N=57	Bælt ónæmiskerfi N=139	Heilbrigðir N=62
Margfeldismeðaltalssvæði (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)
Tíðni ónæmisvarnar (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)

Tíðni mótefnavendingar (95%CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Mótefnavendingar-þáttur (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 raunverulegt aldursbil einstaklinga sem tóku þátt

* mælt samkvæmt ónæmisvörn á SRH prófi: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$, mótefnavending: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum með SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$ í upphafi eða lágmarks 50% aukning SRH svæðis hjá einstaklingum með $> 4 \text{ mm}^2$.

** Margfeldismeðaltalshlutfall SRH

HI niðurstöður klínísku rannsóknanna tveggja sýndu lægri gildi en tilkynnt var um í fyrri rannsóknum. Tíðni mótefnavendingar gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 var á bilinu 37,50% til 43,10% hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og á bilinu 19,18% til 26,47% hjá fullorðnum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma, í þessari röð; tíðni mótefnavendingar var á bilinu 21,43% til 30,65% hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum og á bilinu 24,49% til 27,86% hjá öldruðum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma. Niðurstöður voru svipaðar hvað varðar tíðni ónæmisvarnar í báðum rannsóknum.

MN niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 gefa til kynna tíðni mótefnavendingar sem nemur 66,67% hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og á bilinu 33,57% til 54,14% hjá fullorðnum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma, í þessari röð; tíðni mótefnavendingar var á bilinu 24,39% til 29,03% hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum og á bilinu 31,65% til 39,42% hjá öldruðum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma. Niðurstöður voru svipaðar hvað varðar tíðni ónæmisvarnar í báðum rannsóknum.

Í báðum rannsóknunum, V87_25 og V87_26, gefa lægri gildi mótefna (samkvæmt mælingum á HI, SRH og MN prófum) og minnkuð tíðni ónæmisvarnar hjá fullorðnum og öldruðum einstaklingum (≥ 61 árs) með undirliggjandi sjúkdóma eða bælt ónæmiskerfi til kynna að H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 veiti hugsanlega ekki sömu vörn gegn A/H5N1 stofnunum og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.4). Þessar rannsóknir veittu takmarkaðar upplýsingar um mótefnamyndun hjá einstaklingum með undirliggjandi sjúkdóm (einkum skerta nýrnastarfsemi og útlægan hjarta- og æðakvilla) eða bælt ónæmiskerfi (einkum líffæraþegar og sjúklingar í krabbameinsmeðferð). Í þessum rannsóknum voru lægri mótefnagildi og lægri tíðni ónæmisvarnar gegn samgena H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 einnig mæld hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum samanborið við heilbrigða fullorðna einstaklinga, þótt fyrri rannsóknir hafi sýnt fram á myndun nægrar ónæmissvörunar gegn H5N1 stofnum (sjá hér að ofan hvað varðar upplýsingar um aldraða einstaklinga).

Börn

Ónæmingargeta aH5N1 hjá börnum var metin í rannsóknum V87P6 og V87_30.

Rannsókn V87P6 var framkvæmd með H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bóluefni sem var blandað við MF59C.1 ónæmisglæði hjá 471 barni á aldrinum 6 mánaða til 17 ára. Tveir skammtar með 7,5 míkrogrömmum voru gefnir með þriggja vikna millibili og þriðji skammturinn 12 mánuðum eftir fyrsta skammtinn. Þremur vikum eftir seinni bólusetninguna (dagur 43) náðu allir aldurshópar (þ.e. 6 til 35 mánaða, 3 til 8 ára og 9 til 17 ára) miklum styrk mótefna gegn A/Vietnam/1194/2004 samkvæmt SRH- og HI-prófum eins og fram kemur í töflunni hér að neðan.

		Börn (6 til 35 mánaða)	Börn (3 til 8 ára)	Unglingar (9 til 17 ára)
		N=134	N=91	N=89
HI	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)* Dagur 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)** Dagur 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)

	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
		N=133	N=91	N=90
	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)° Dagur 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
SRH	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)°° Dagur 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)°°° Dagur 43 til dags 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Ónæmisvörn skilgreind sem HI títri $\geq 1:40$

** Mótefnavending skilgreind sem ógreinanlegur títri til $\geq 1:40$, eða 4-föld aukning frá greinalegum títra á degi 1

*** Margfeldismeðaltalshlutföll HI

° Ónæmisvörn: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Mótefnavending skilgreind sem SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$ fyrir þátttakendur sem voru mótefnaneikvæðir í upphafi (SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$ á degi 1) eða marktæk (að minnsta kosti 50%) aukning á SRH svæði hjá einstaklingum sem voru mótefnajákvæðir í upphafi (SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$ á degi 1)

°°° Margfeldismeðaltalshlutföll SRH

MN-niðurstöður gegn A/Vietnam/1194/2004 benda til hlutfalls ónæmisvarnar sem er 99% (95%CI: 94-100), hlutfalls mótefnavendingar á bilinu 97% (95% CI: 91-99) til 99% (95% CI: 96-100) og hlutfalls margfeldismeðaltals á bilinu frá 29 (95% CI: 25-35) til 50 (95% CI: 44-58).

Rannsókn V87_30 var slembiröðuð, blinduð, fjölsetra rannsókn sem gerð var til að mæla ónæmingargetu sex samsetninga H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59 ónæmisglæðis. Í þessari rannsókn var 420 börnum, 6 mánaða til 8 ára skipt í tvo hópa eftir aldri: 6 til 35 mánaða (N=210) og 3 til 8 ára (N=210).

Bóluefnið var gefið í tveimur aðskildum inndælingum með 3 vikna millibili. Mótefnamagn gegn A/turkey/Turkey/1/2005 var mælt með HI og MN prófum þremur vikum eftir seinni bólusetninguna (á degi 43). Ónæmissvörunin fyrir skráðu samsetninguna (7,5 míkrogrömm af HA ásamt 100% MF59 ónæmisglæði, 0,5 ml skammti) og rannsóknarsamsetninguna með helming mótefnavakainnihaldsins (3,75 míkrogrömm af HA ásamt 100% MF59 ónæmisglæði, 0,5 ml skammti) er sett fram hér að neðan.

Samsetning		7,5 míkrogrömm HA/ 100% MF59 ónæmisglæðir		3,75 míkrogrömm HA/ 100% MF59 ónæmisglæðir	
Aldurshópar		6 til 35 mánaða	3 til 8 ára	6 til 35 mánaða	3 til 8 ára
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)* Dagur 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)** Dagur 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% með títra $\geq 1:40$ (95% CI) Dagur 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)** Dagur 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)

	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)
--	---	------------------	-----------------	------------------	-----------------

* Ónæmisvörn skilgreind sem HI titri $\geq 1:40$

** Mótefnavending skilgreind sem ógreinanlegur titri til $\geq 1:40$, eða 4-föld aukning frá greinanlegum títra á degi 1

*** Margfeldismeðaltalshlutföll títra

Niðurstöður um ónæmingargetu úr klínískum rannsóknum með Focetria H1N1v (Rannsókn V111_03):

Hlutfall ónæmisvarnar og hlutfall mótefnavendingar mæld með HI-prófi og mótvendingarþátturinn, tjáður sem hlutföll margfeldismeðaltala HI fyrir and-HA mótefni gegn H1N1v eftir gjöf á einum og tveimur 7,5 míkrogramma skömmtum af Focetria, voru metin hjá 70 börnum og unglingum (9 til 17 ára), 60 börnum (3 til 8 ára), 58 börnum (12 til 35 mánaða) og 49 ungbörnum (6 til 11 mánaða). Viðmið CHMP fyrir ónæmingargetu hjá fullorðnum (18 til 60 ára) náðust bæði eftir fyrri og seinni skammtinn í öllum ofangreindum aldurshópum (bæði í heildarþýðinu og í undirhópnum sem var sermineikvæður við grunnildi).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Foclivia hjá einum eða fleiri undirhópum barna við virka ónæmisáðgerð gegn H5N1-undirflokki influensu A veiru (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Foclivia hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að af vísindalegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu (EMA) metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar sem fengust með Foclivia og með bóluefni við árstíðabundinni influensu sem inniheldur MF59C.1 ónæmisglæði benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli, frjósemi kvenna og eiturverkunum á æxlun og þroska (allt þar til brjóstagið er hætt).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð,
kalíumklóríð,
kalíumtvíhýdrógenfosfat,
tvínatríumfosfattvíhýdrat,
magnesiumklóríðhexahýdrat,
kalsíumklóríðtvíhýdrat,
vatn fyrir stungulyf.

Sjá upplýsingar um ónæmisglæði í kafla 2.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

1 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Fargið ef bóluefnið hefur frosið. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,5 ml í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa (brómóbútýlgúmmí). Pakkningar með 1 og 10, með eða án nálar. Sprautur án nála eru með Luer Lock kerfi. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hristið varlega fyrir notkun.

Eftir að Foclivia hefur verið hrist er eðlilegt að það líti út eins og mjólkurhvít dreifa.

Skoðið dreifuna fyrir gjöf. Ef vart verður við einhverjar agnir og/eða óeðlilegt útlit skal farga bóluefninu. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Þegar áfyllt sprauta án nálar og með Luer Lock kerfi er notuð skal fjarlægja oddlokið með því að skrúfa það rangsælis af. Þegar oddlokið hefur verið fjarlægt skal festa nál á sprautuna með því að skrúfa það réttisælis á hana þar til það læsist. Þegar nálin er alveg föst skal fjarlægja nálarhlífina og gefa bóluefnið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. október 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. giugno 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.ema.europa.eu/>.

1. HEITI LYFS

Foclivia stungulyf, dreifa, í fjölskammta íláti
Bóluefni gegn influensufaraldri (H5N1) (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur)

2. INNIHALDSLÝSING

Yfirborðsmótefnavakar influensuveiru (hemagglútínín og neuraminidasi)* af eftirfarandi stofni:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrógrömm** í hverjum 0,5 ml skammti

* ræktað í frjógvögum hænueggjum frá heilbrigðum hæsnahópum

** tjáð í mikrógrömmum hemagglútíníns.

Ónæmisglæðir MF59C.1 inniheldur:

Skvalen	9,75 milligrömm
Pólýsorbit 80	1,175 milligrömm
Sorbitan tríóleat	1,175 milligrömm
Natríumsítrat	0,66 milligrömm
Sítrónusýra	0,04 milligrömm

Hjálparefni:

Thiomersal 0,05 milligrömm

Þetta er fjölskammta ílát. Sjá kafla 6.5 um fjölda skammta í hverju hettuglasi.

Þetta bóluefni er í samræmi við tilmæli frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO) og ákvörðun Evrópusambandsins hvað varðar faraldurinn.

Foclivia gæti innihaldið efnaleifar af eggja- og hæsnaprótínunum, eggjahvítu, kanamýcínsúlfati, neómýcínsúlfati, formaldehýði, hýdrókortísóni og cetyltrimetýlammóníumbromíði sem notuð eru í framleiðsluferlinu (sjá kafla 4.3).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.
Mjólkurhvítur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Forvörn gegn influensu við aðstæður þar sem faraldri hefur opinberlega verið lýst yfir.
Foclivia ætti að nota í samræmi við opinber tilmæli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einstaklingar 6 mánaða og eldri: gefið tvo skammta (0,5 ml hvorn), með að minnsta kosti 3 vikna millibili.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um gjöf þriðja skammts (örvunarskammts) 6 mánuðum eftir fyrsta skammtinn (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Börn

Upplýsingar varðandi börn á aldrinum 6 mánaða til 17 ára eru tilgreindar í kafla 5.1.

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi börn yngri en 6 mánaða.

Lyfjagjöf

Bóluefnið er gefið með inndælingu í vöðva, helst í framanvert læri hjá ungbörnum eða í axlarvöðvasvæði á upphandlegg hjá eldri einstaklingum.

4.3 Frábendingar

Saga um bráðaofnæmisviðbrögð (þ.e. lífshættuleg) við einhverjum innihaldsefnanna eða leifa (eggja, kjúklingapróteina, eggjahvítu, kanamýcínsúlfats, neómýcínsúlfats, formaldehýðs, hýdrókortísóni og cetýltrímetylammóníumbrómíðs) í bóluefninu.

Þegar faraldur er til staðar getur hins vegar verið viðeigandi að gefa þetta bóluefni þeim einstaklingum sem eru með sögu um bráðaofnæmi, að því tilskildu að endurlífgunarbúnaður sé tafarlaust til reiðu ef á þarf að halda. Sjá kafla 4.4.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Gæta skal varúðar þegar einstaklingi er gefið bóluefnið sem vitað er til að sé með ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu, fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, fyrir thiomersal og fyrir efnaleifum (eggjum, kjúklingapróteinum, eggjahvítu, kanamýcínsúlfati, neómýcínsúlfati, formaldehýði, hýdrókortísóni og cetýltrímetylammóníumbrómíði).

Eins og á við um öll bóluefni í formi stungulyfja ætti viðeigandi lækni meðferð og –umsjón ávallt að vera til reiðu ef mjög sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð koma fram í kjölfar bólusetningar með bóluefninu.

Fresta skal ónæmisaðgerð hjá sjúklingum með sjúkdóm ásamt hita þar til hitinn hverfur.

Ónæmisbældir einstaklingar

Ónæmisbældir einstaklingar, hvort sem það er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, HIV-sýkingar eða af öðrum orsökum, gætu haft minnkaða ónæmissvörun við virkri bólusetningu.

Bóluefnið má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa í æð eða í húð. Engin gögn eru til um gjöf Foclivia undir húð. Heilbrigðisstarfsfólk þarf að meta ávinning og mögulega áhættu af því að gefa bóluefnið einstaklingum með blóðflagnafæð eða einhverjar blæðingartruflanir sem mæla gegn inndælingu í vöðva nema að mögulegur ávinningur sé meiri en blæðingarhætta.

Vörn gegn influensu

Engin fylgni hefur verið staðfest milli tiltekinnar ónæmissvörunar og varnar gegn influensu af gerð A (H5N1).

Ekki er víst að bólusettir einstaklingar myndi ónæmissvörun sem veitir vörn.

Einhver krossmótefnasvörun hefur komið fram í klínískum rannsóknum gegn H5N1 veirum af öðrum greinum en tengdust bóluefnisstofninum. Hins vegar er óljóst hversu mikil vörn stafar af H5N1 stofnum af öðru greinum (sjá kafla 5.1).

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um öryggi, ónæmissvörun eða verkun sem styðja við að hægt sé að skipta Foclivia út fyrir önnur H5N1 eingild bóluefni.

Þótt engar upplýsingar liggi fyrir um notkun Foclivia hefur verið tilkynnt um krampatilvik með og án hita hjá einstaklingum sem hafa verið bólusettir með Focetria, sem er MF59.1 ónæmisglætt bóluefni gegn H1N1-heimsfaraldri, sem svipar til Foclivia.

Meirihluti hitakrampanna kom fram hjá einstaklingum á barnsaldri. Einhver tilvik komu fram hjá einstaklingum með sögu um flogaveiki. Veita skal einstaklingum með flogaveiki sérstaka athygli og læknirinn ætti að upplýsa þá (eða foreldra þeirra) um möguleikana á krömpum. (sjá kafla 4.8).

Eftir, eða jafnvel fyrir, hvers kyns bólusetningu getur yfirlið átt sér stað sem sálræn viðbrögð við nálarstungunni. Þessu geta fylgt nokkur taugafræðileg einkenni eins og skammvinn sjóntruflun, náladofi og þankippahreyfingar í útlimum meðan á bata stendur. Mikilvægt er að hafa ferli til staðar sem miða að því að koma í veg fyrir meiðsli af völdum yfirliða.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gefa má Foclivia samhliða árstíðabundnu influensubóluefni sem ekki er ónæmisglætt og framkvæma skal ónæmisaðgerð á mismunandi útlimi.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um samhliða gjöf Foclivia með öðrum bóluefnum en árstíðabundnu influensubóluefni sem ekki er ónæmisglætt. Ef samhliða lyfjagjöf með öðru bóluefni er ráðlögð ætti hins vegar ekki að framkvæma ónæmisaðgerðirnar á sama útlim. Hafa skal hugfast að aukaverkanir geta magnast.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar sem fengust frá konum sem urðu barnshafandi á meðan á klínískum rannsóknum stóð með Foclivia eða öðrum bóluefnum gegn heimsfaraldri sem voru ónæmisglædd með MF59C.1, nægðu ekki til að veita upplýsingar um áhættu tengda bóluefni á meðgöngu.

Hins vegar er áætlað að meðan á 2009 H1N1 heimsfaraldrinum stóð hafi fleiri en 90.000 konur hafi verið bólusettar með Focetria (bóluefni gegn H1N1-heimsfaraldri sem svipar til Foclivia) sem inniheldur MF59C.1 í sama magni og er í Foclivia. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu og niðurstöður úr íhlutandi rannsókn benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu. Að auki hafa niðurstöður úr tveimur, stórum áhorfsrannsóknum sem hannaðar voru til að meta öryggi Focetria við notkun á meðgöngu ekki sýnt fram á aukna tíðni meðgöngusykursýki, meðgöngueitrun, fósturláta, andvana fæðinga, lágrar fæðingarþyngdar, fæðinga fyrir tímann, nýburadauða og meðfæddra vanskapana hjá næstum 10.000 bólusettum, þunguðum konum og börnum þeirra samanborið við samanburðarhópa sem ekki fengu bólusetningu.

Heilbrigðisstarfsfólk verður að meta ávinning og hugsanlega áhættu af bólusetningu með Foclivia hjá þunguðum konum með hliðsjón af opinberum ráðleggingum.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nein gögn um notkun Foclivia við brjóstagjöf. Íhuga skal hugsanlegan ávinning og áhættu fyrir móðurina og barnið áður en Foclivia er gefið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Rannsókn á kvenkyns kaninum hefur ekki sýnt fram á eiturvekanir á æxlun og þroska af völdum Foclivia (sjá kafla 5.3). Frjósemi karldýra hefur ekki verið metin hjá dýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Foclivia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður gætu sumar aukaverkananna sem greint er frá í kafla 4.8 haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi H5N1 bóluefnis með MF59C.1 ónæmisglæði (7,5 eða 15 míkrogrömmum af hemagglútíníni, HA) sem inniheldur annaðhvort A/turkey/Turkey/1/2005 eða A/Vietnam/1194/2004 stofn hefur verið metið í níu klínískum rannsóknum, hjá heilbrigðum þátttakendum, sem tóku til 5055 fullorðinna, aldraðra og barna. Alls voru 4041 fullorðnir þátttakendur á aldrinum 18 til 60 ára og 540 þátttakendur voru 61 árs og eldri. Af börnunum voru 214 þátttakendur 6 til 35 mánaða, 167 þátttakendur voru 3 til 8 ára og 93 þátttakendur voru 9 til 17 ára.

Á heildina litið var öryggi sambærilegt hjá fullorðnum, öldruðum og börnum.

Klínískar rannsóknir hjá 383 einstaklingum sem fengu MF59C.1 ónæmisglætt bóluefni með H1N1, H5N3 eða H9N2 stofni sýndu svipaðar öryggisupplýsingar og rannsóknirnar á H5N1.

Án tillits til mótefnavakaskammts, undirgerðar mótefnavaka eða aldurshóps var tímalengd flestra aukaverkanana sem spurt var um eftir bólusetningu stutt, bæði staðbundinna og altækra. Þær komu fram fljótlega eftir bólusetningu og voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika. Í öllum rannsóknunum fækkaði almennt tilkynningum um staðbundnar aukaverkanir eftir seinni bólusetninguna samanborið við þá fyrri.

Tafla yfir aukaverkanir

Hjá fullorðnum 18 til 60 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (59%), vöðvaverkir (34%), höfuðverkur (26%), roði á stungustað (24%), þreyta (24%), herslismyndun á stungustað (21%), þroti á stungustað (15%), kuldahrollur (13%) og lasleiki (13%).

Hjá öldruðum þátttakendum (≥ 61 árs), voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (35%), vöðvaverkir (24%), roði á stungustað (17%), höfuðverkur (16%), kuldahrollur (12%) þreyta (10%), og lasleiki (10%).

Hjá börnum og unglingum 3 til 17 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) verkur á stungustað (95%), höfuðverkur (61%), vöðvaverkir (60%), þreyta (41%), roði á stungustað (60%), herslismyndun á stungustað (34%), þroti á stungustað (34%), lasleiki (32%), ógleði (25%), svitnun (18%), kuldahrollur (19%) niðurgangur (18%) og flekkblæðing á stungustað (16%).

Hjá ungbörnum og börnum 6 til 35 mánaða voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$) roði á stungustað (62%), pirringur (57%), eymsli (55%), óvenjulegur grátur (48%), syfja (45%), herslismyndun á stungustað (38%), þroti á stungustað (37%), breyting á matarvenjum (36%), niðurgangur (34%), hiti (27%), flekkblæðing á stungustað (19%), uppköst (10%), svitnun (10%) og óvenjuleg svitnun (10%).

Tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um eftir bóluefnisskammta (þ.e. fyrsta, annan eða örvunarskammt hjá þátttakendum á öllum aldri) er sett fram samkvæmt eftirfarandi MedDRA tíðniflokkun og flokkun eftir líffærum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmi
Efnaskipti og næring	Breyting á matarvenjum ¹	Lystarleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Meltingarfæri	Ógleði ³ , niðurgangur ³ , uppköst ³			
Húð og undirhúð	Svitnun ³ , óvenjuleg svitnun ¹		Ofsakláði	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	Liðverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þroti á stungustað, verkur á stungustað, eymsli á stungustað ¹ , hersli á íkomustað, roði á íkomustað, flekkblæðing á stungustað ³ , þreyta, kuldahrollur/skjálfti, lasleiki, syfja ¹ , pirringur ¹ , óvenjulegur grátur ¹ , hiti ⁴	Blæðing á stungustað		

¹ Eingöngu tilkynnt hjá börnum 6-35 mánaða

³ Tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs)

⁴ Tilkynnt sem mjög algeng aukaverkun eingöngu hjá börnum 6 mánaða til 8 ára. Tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá unglingum og fullorðnum 9-60 ára og sjaldgæf aukaverkun hjá öldruðum (≥ 61 árs)

Meirihluti þessara aukaverkana hverfa venjulega innan 3 daga án meðferðar.

Klínískar rannsóknir á sérstökum sjúklingahópum

Aukaverkanir voru metnar hjá sérstökum sjúklingahópum í tveimur klínískum rannsóknum, V87_25 og V87_26, á fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 ára) einstaklingum sem voru ýmist heilbrigðir, með undirliggjandi kvilla eða ónæmisbældir.

Í rannsóknum V87_25 og V87_26 var öryggi H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hjá heilbrigðum fullorðnum og öldruðum einstaklingum í samræmi við fyrirliggjandi öryggisupplýsingar úr fyrri klínískum rannsóknum. Hjá ónæmisbældum einstaklingum á aldrinum 18 til 60 ára varð hins vegar vart við örlítið hærri tíðni ógleði (13,0%). Auk þess var tilkynnt um hærri tíðni liðverkja (allt að 23,3%) bæði hjá ónæmisbældum einstaklingum og einstaklingum með undirliggjandi kvilla.

Upplýsingum um eftirfarandi aukaverkanir sem sérstaklega var haft auga með var að auki safnað í rannsóknunum tveimur og tilkynnt var um þær af eftirfarandi tíðni hjá öllum einstaklingum í rannsókninni sem fengu H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, burtséð frá aldri eða heilsufari: niðurgangur (allt að 11,9%), lysterleysi (allt að 10,9%) og uppköst (allt að 1,7%). Í báðum rannsóknunum tilkynntu einstaklingar sem voru með undirliggjandi kvilla eða ónæmisbældir um hærri tíðni niðurgangs, lysterleysis og uppkasta samanborið við heilbrigða einstaklinga (burtséð frá aldri).

Eftirlit eftir markaðssetningu

Engin reynsla liggur fyrir eftir markaðssetningu Foclivia.

Til viðbótar við aukaverkanir sem taldar eru upp úr klínískum rannsóknum voru eftirtalдар aukaverkanir tilkynntar við eftirlit með H1N1v eftir markaðssetningu (samþykkt til notkunar frá 6 mánaða aldri meðan á inflúensuheimsfaraldri stóð 2009 og sem inniheldur sama MF59 ónæmisglæði og er framleitt eftir sama ferli og Foclivia).

Blóð og eitlar

Eitlastækkarir.

Ónæmiskerfi

Ofnæmi, bráðafnæmi, þar með talið mæði, berkjukrampi, bjúgur í koki sem leiðir í mjög sjaldgæfum tilfellum til loss.

Taugakerfi

Sundl, svefndrungi, yfirlið, yfirliðstilfinning, taugaverkur, tilfinningarglöp, krampar og taugabólga.

Hjarta

Hjartsláttarónot, hraðtaktur.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Hósti.

Meltingarfæri

Kviðverkur.

Húð og undirhúð

Almenn viðbrögð í húð, þar með talið kláði, almenn útbrot og ofnæmisbjúgur.

Stoðkerfi og bandvefur

Máttleysi í vöðvum, verkur í útlimum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Þróttleysi.

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir við lyfjagát eftir markaðssetningu árstíðabundinna þrígildra bóluefna sem ekki voru ónæmisglædd hjá öllum aldurshópum og fyrir árstíðabundið, MF59-ónæmisglætt, þrígilt bóluefni sem samþykkt er til notkunar hjá öldruðum 65 ára og eldri:

Blóð og eitlar

Blóðflagnafæð (í sumum tilfellum blóðflögufjöldi innan við 5000 í mm³, sem gengur til baka).

Taugakerfi

Taugakvillar s.s. heila- og mænubólga og Guillain-Barré heilkenni.

Æðar

Bláæðabólga, hugsanlega ásamt skammvinnnum nýrnaeinkennum.

Húð og undirhúð

Regnbogaroði.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mikill þroti í útlim sem sprautað var í sem varir lengur en viku, viðbrögð sem líkjast netjubólgu á stungustað (í sumum tilvikum koma þroti, verkur og roði fram á meira en 10 cm svæði og var lengur en 1 viku).

Þetta lyf inniheldur thiomersal (lífrænt kvikasilfursamband) sem rotvarnarefni og þess vegna er hugsanlegt að ofnæmisviðbrögð komi fram (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert tilvik ofskömmtnunar hefur verið tilkynnt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Inflúensubóluefni, ATC-flokkur: J07BB02

Verkun og öryggi

Viðbúnaðarbóluefni gegn heimsfaraldri innihalda inflúensumótvaka sem eru ólíkir þeim sem finnast í inflúensuveirum sem eru í umferð. Hægt er að líta á þessa mótvaka sem „nýja“ mótvaka og þeir líkja eftir ástandi þar sem markþýði bólusetningarinnar hefur lítið ónæmi (e. immunologically naïve). Upplýsingar sem fengust við notkun viðbúnaðarbóluefnis gegn heimsfaraldri munu styðja þá bólusetningaraðferð sem líklegast er að verði notuð fyrir faraldursbóluefnið: gögn sem fengin eru varðandi klínískt öryggi og verkun með viðbúnaðarbóluefnum gegn heimsfaraldri eiga einnig við um faraldursbóluefni.

Ónæmissvörun gagnvart H5N1 bóluefni með MF59C.1 ónæmisglæði sem innihélt A/Vietnam/1194/2004 eða A/turkey/Turkey/1/2005 stofn.

Fullorðnir (18-60 ára)

Klínísk II. stigs rannsókn (V87P1) var framkvæmd með H5N1-bóluefni sem innihélt A/Vietnam/1194/2004 og var ónæmisglætt með MF59C.1 hjá 312 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Tveir skammtar af bóluefni sem innihélt 7,5 míkrogrömm hemagglútínín (HA)/skammt með) voru gefnir 156 fullorðnum einstaklingum með þriggja vikna millibili. Ónæmissvörun var metin hjá 149 einstaklingum.

Í III. stigs klínískri rannsókn (V87P13) tóku þátt 2.693 fullorðnir einstaklingar og 2.566 fengu tvo skammta af MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 bóluefni sem innihélt A/Vietnam/1194/2004; 7,5 míkrogrömm HA/skammt sem gefnir voru með þriggja vikna millibili. Ónæmingargeta var metin í undirhópi (N=197) einstaklinganna.

Í þriðju klínískri rannsókn (V87P11) fengu 194 fullorðnir tvo skammta af MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 bóluefni sem innihélt A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 míkrogrömm HA/skammt, sem gefnir voru með þriggja vikna millibili. Ónæmingargeta var metin hjá 182 einstaklingum.

Hlutfall ónæmisvarnar*, hlutfall mótefnavendingar** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hjá fullorðnum mæld með einssviðs rauðkornaröfprófi (SRH), voru eftirfarandi:

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004 4 21 degi eftir 2. skammt N=149	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 degi eftir 2. skammt N=197	Rannsókn V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 5 21 degi eftir 2. skammt N=182
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 degi eftir 2. skammt N=69	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 degi eftir 2. skammt N=128	-
Ástand í sermi í upphafi	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* ónæmissvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutföll margfeldismeðaltals (GMR) SRH

Niðurstöður míkrohlutleysingarprófs (MN) gegn A/Vietnam/1194/2004 (rannsóknir V87P1 og V87P13) benda til hlutfalls ónæmisvarnar á bilinu 67% (60-74) til 85% (78-90) og mótefnavendingar á bilinu 65%

(58-72) til 83% (77-89). Ónæmissvörun við bólusetningu sem metin var með MN-prófi staðfesti niðurstöður úr SRH-prófi.

Í rannsókn V87P11 MN benda niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 til 85% (79-90) ónæmisvarnar og 93% (89-96) mótefnamyndunar. Ónæmissvörun við bólusetningu metin með MN prófi er samskonar og það sem fram kom með SRH prófi.

Varanleiki mótefna eftir fyrstu bólusetningu hjá þessu þýði var metinn með hömluprófun með rauðkornakekkjun (*Hemagglutination Inhibition*, HI), SRH- og MN-prófum. Miðað við styrk mótefna sem fékkst á degi 43 eftir að frumbólusetningaráætlun var lokið, hafði mótefnastyrkur á degi 202 minnkað um 1/5 til 1/2 af fyrri styrk.

Aldraðir (≥ 61 ára)

Hlutfall ónæmisvarnar*, hlutfall mótefnavendingar** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 bóluefni (A/Vietnam/1194/2004 og A/ turkey/Turkey/1/2005) hjá einstaklingum 61 árs og eldri (takmarkaður fjöldi einstaklinga var eldri en 70 ára; N=123), mæld með SRH-prófi í tveimur klínískum rannsóknum, voru eftirfarandi:

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=84 ^a	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=210 ^b	Rannsókn V87P11 A/turkey/Turkey/1/ 2005 21 degi eftir 2. skammt N=132 ^c
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

And-HA mótefni (SRH)	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=66	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=143
Ástand í sermi í upphafi	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

a. Á aldrinum 62-88 ára; ^b Á aldrinum 61-68 ára; ^c Á aldrinum 61-89 ára

* ónæmissvörn: SRH svæði ≥ 25 mm²

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem ≥ 25 mm² hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði ≤ 4 mm²) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði > 4 mm²)

*** hlutföll margfeldismeðaltals SRH

Niðurstöður MN-prófs gegn A/Vietnam/1194/2004 (rannsóknir V87P1 og V87P13) benda til hlutfalls ónæmisvarnar á bilinu 57% (50-64) til 79% (68-87) og mótefnavendingar á bilinu 55% (48-62) til 58% (47-69). MN-niðurstöður sýndu, rétt eins og SRH-niðurstöður, öfluga ónæmissvörun eftir að fyrstu bólusetningaráætlun var lokið hjá öldruðum einstaklingum.

Í rannsókn V87P11, benda MN niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 til 68% (59-75) ónæmisvarnar og 81% (74-87) mótefnamyndunar. Ónæmissvörun við bólusetningu metin með MN prófi er samskonar og það sem fram kom með SRH prófi.

Varanleiki mótefna eftir fyrstu bólusetningu hjá þessu þýði, metinn með HI-, SRH- og MN-prófum, minnkaði um 1/2 til 1/5 af styrk eftir bólusetningu á degi 202 miðað við dag 43 eftir að fyrstu

bólusetningaráætlun var lokið samkvæmt HI-, SRH- og MN-prófum. Allt að 50% (N=33) aldraðra einstaklinga á aldrinum 62 til 88 ára sem fengu MF59C.1 ónæmisglætt H5N1-bóluefni sem innihélt A/Vietnam/1194/2004 í rannsókn V87P1 voru með ónæmisvörn eftir sex mánuði.

Gefinn var þriðji skammturinn af H5N1-bóluefni með MF59C.1 (örvunarskammtur) 6 mánuðum eftir fyrstu bólusetningaráætlunina. Niðurstöðurnar eru sýndar samkvæmt SRH-prófi.

Hlutfall ónæmisvarnar*, hlutfall mótefnavendingar** og mótefnavendingarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mæld með SRH-prófi, voru eftirfarandi:

	Rannsókn V87P1 Fullorðnir A/Vietnam/1194/2004 örvunarskammtur eftir 2. skammt	Rannsókn V87P2 Fullorðnir A/Vietnam/1194/2004 örvunarskammtur eftir 2. skammt	Rannsókn V87P1 Aldraðir A/Vietnam/1194/2004 örvunarskammtur eftir 2. skammt
SRH	N=71	N=13	N=38
Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Mótefnavendingarþáttur (95% CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* ónæmisvörn: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$)

*** hlutföll margfeldismeðaltals SRH

• Stuðningsgögn um fullorðna og aldraða

Í tveimur skammtarannsóknum (dose finding studies) fengu 80 fullorðnir einstaklingar ónæmisglætt viðbúnaðarbóluefni gegn heimsfaraldri (H5N3 eða H9N2). Tveir skammtar af bóluefni með H5N3 (A/Duck/Singapore/97) stofninum voru gefnir í 3 mismunandi skammtastærðum (7,5; 15 og 30 míkrogrömm HA/skammt) með þriggja vikna millibili.

Sermissýni voru borin saman við upphaflega H5N3-stofninn og einnig við ýmsa H5N1-stofna.

Sermissvörun sem kom fram við SRH-prófið sýndi að 100% einstaklinganna náðu ónæmisvörn og 100% mótefnavendingu eftir tvær 7,5 míkrogramma inndælingar. Einnig kom í ljós að bóluefnið sem var ónæmisglætt hvatti mótefni sem veittu víxlvernd gegn H5N1-stofnunum, sem voru einangraðir 2003 og 2004, sem sýndu fram á nokkurt mótefnavakaflökt miðað við upphaflegu stofnana.

Tveir skammtar af bóluefni sem innihélt H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) stofninn voru gefnir í 4 mismunandi skammtastærðum (3,75; 7,5; 15 og 30 míkrogrömm HA/skammt) með fjögurra vikna millibili. Sermissvörun sem fékkst með HI-prófi leiddi í ljós að 92% einstaklinganna náði ónæmisvörn og 75% mótefnavendingu eftir tvær 7,5 míkrogramma inndælingar.

Krossónæmissvörun

Krossónæmissvörun við H5N1 A/Vietnam/1194/2004 gegn A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Fullorðnir (18-60 ára)

Einhver ósamkynja ónæmissvörun gegn A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; grein 2.2) og A/Indonesia/5/2005 (grein 2.1) mældist bæði eftir aðra og þriðju bólusetninguna, sem bendir til krossónæmissvörunar greinar 1 bóluefnisins gegn stofnunum af grein 2.

Ónæmisvörn*, mótefnamyndun** og mótefnamyndunarpáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 eftir seinni skammtinn hjá fullorðnum á aldrinum 18-60 ára, mælt með SRH og HI prófum, var eftirfarandi:

	And-HA mótefni	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=70	Rannsókn V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=60	Rannsókn V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=30	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=197
SRH	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Mótefnavendingarpáttur (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	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Mótefnavendingarpáttur (95% CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* ónæmisvörn: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$

** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$)

*** hlutföll margfeldismeðaltals SRH

† Í V87P1: grunnildi ekki prófuð

° mælt með HI prófi ≥ 40

°° hlutföll margfeldismeðaltals HI

MN niðurstöður úr klínísku rannsóknunum V87P12, V87P3 og V87P13 í töflunni hér að ofan benda til tíðni mótefnamyndunar og mótefnasvörunar gegn A/turkey/Turkey/2005 á bilinu 10% (2-27) til 39% (32-46) og 10% (2-27) til 36% (29-43), hvort um sig. MN niðurstöður gáfu GMR á móti A/turkey/Turkey/2005 á bilinu 1,59 til 2,95.

Aldraðir (≥ 61 árs)

Hlutfall ónæmisvarnar*, hlutfall mótefnavendingar* og mótefnavendingarpáttur** and-HA mótefna gegn H5N1 A/turkey/Turkey/05 eftir seinni skammtinn hjá öldruðum ≥ 61 árs, mæld með SRH-prófi og HI-prófi voru eftirfarandi:

	And-HA mótefni	Rannsókn V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=37	Rannsókn V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 degi eftir 2. skammt N=207
SRH	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)

	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)*	NA***	48% (41-55)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)°	36%(21-54)	25% (19-32)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)°	NA***	19% (14-25)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)°°	NA***	1,79 (1,56-2,06)

- * mælt með SRH-prófi $\geq 25 \text{ mm}^2$
 ** hlutföll margfeldismeðaltals SRH
 ° mælt með HI-prófi ≥ 40
 °° hlutföll margfeldismeðaltals HI
 *** Í V87P1: grunnildi ekki prófuð

Niðurstöður MN-prófs úr klínísku rannsóknunum í töflunni hér að ofan benda til hlutfalls ónæmisvarnar gegn A/turkey/Turkey/05 á bilinu 11% (3-25) (rannsókn V87P1) til 30% (24-37) (rannsókn V87P13) og hlutfalls mótefnavendingar 25% (19-31) fyrir rannsókn V87P13. MN-niðurstöður rannsóknar V87P13 gáfu hlutfall margfeldismeðaltals gegn A/turkey/Turkey/05 sem var 2,01 (1,78-2,26).

Krossónæmissvörun við A/turkey/Turkey/1/2005 gegn A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004

Ósamkynja ónæmissvörun gegn A/Indonesia/5/2005 (grein 2.1) mældist í rannsókn V87P11 eftir aðra bólusetningu, sem bendir til krossónæmissvörunar greinar 2.2 bóluefnisins gegn stofnum af grein 2.1.

Ónæmisvörn*, mótefnamyndun** og mótefnamyndunarþáttur*** and-HA mótefna gegn H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 eftir seinni skammtinn hjá fullorðnum (18-60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs) mælt með SRH og HI prófum, var eftirfarandi:

And-HA mótefni		V87P11 Fullorðnir (18-60 ára) N=182		V87P11 Aldraðir (≥ 61 -89 ára) ^a N=132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Ónæmisvörn (95% CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Mótefnamyndun (95% CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Mótefnamyndunarþáttur (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	Ónæmisvörn (95% CI)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Mótefnamyndun (95% CI)°	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Mótefnamyndunarþáttur (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 raunverulegt aldursbil þýðis sem tók þátt
 * ónæmisvörn: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$
 ** mótefnavending var skilgreind sem SRH svæði sem $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$) eða verulega (a.m.k. 50%) stækkun SRH svæðis hjá einstaklingum sem voru sermijákvæðir í upphafi (dagur 1, SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$)
 *** hlutföll margfeldismeðaltals SRH
 ° mælt með HI-prófi ≥ 40
 °° hlutföll margfeldismeðaltals HI

MN niðurstöður fyrir A/Indonesia/5/2005 benda til tíðni ónæmisvarnar 38% (31-45) hjá fullorðnum (18-60 ára) og 14% (8-20) hjá öldruðum (≥ 61 árs); tíðni mótefnamyndunar 58% (50-65) hjá fullorðnum og 30% (23-38) hjá öldruðum og loks hlutfall margfeldismeðaltals 4,67 (3,95-5,56) hjá fullorðnum og 2,19 (1,86-2,58) hjá öldruðum.

MN niðurstöður fyrir A/Vietnam/1194/2004 benda til tíðni ónæmisvarnar 10% (6-16) hjá fullorðnum (18-60 ára) og 6% (3-11) hjá öldruðum (≥ 61 árs); tíðni mótefnamyndunar 19% (13-25) hjá fullorðnum og 7% (4-13) hjá öldruðum og loks hlutfall margfeldismeðaltals 1,86 (1,63-2,12) hjá fullorðnum og 1,33 (1,17-1,51) hjá öldruðum.

Langtíma ónæmingarminni með örvunarskammti:

Ein bólusetning með MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bóluefni kallaði fram mikil og hraðvirk viðbrögð í sermi hjá einstaklingum sem höfðu fengið fyrsta upphafs bólusetningu 6 til 8 árum áður með tveimur skömmum af mismunandi bóluefni, með sömu samsetningu en með H5N3 stofni.

Í I. stig klínískri rannsókn (V87P3) fengu fullorðnir einstaklingar á aldrinum 18 til 65 ára, sem höfðu fengið fyrstu upphafs bólusetningu 6 til 8 árum áður með 2 skömmum af MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bóluefni. Niðurstöður varðandi SRH eftir fyrsta skammtinn eru svipaðar og eftir fyrstu upphafs bólusetningu til fyrirbyggingar á heimsfaraldri og ósamgena örvunarskammt og sýndu tíðni ónæmisvarnar og mótefnavendingar sem nam 100% (74-100) auk 18-faldrar stækkunar SRH svæðis (GMR).

Aðrar bólusetningaráætlanir:

Í klínískri rannsókn þar sem metnar voru 4 mismunandi bólusetningaráætlanir hjá 240 einstaklingum á aldrinum 18 til 60 ára, þar sem annar skammturinn var gefinn annað hvort 1, 2, 3 eða 6 vikum eftir fyrsta skammtinn af MF59C.1 ónæmisglæddu H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bóluefni, náðust há mótefnagildi samkvæmt SRH mati hjá öllum hópum bólusetningaráætlunarinnar eftir 3 vikur frá annarri bólusetningu. Tíðni ónæmisvarnar samkvæmt SRH var á bilinu 86% til 98%, mótefnavending var á bilinu 64% til 90% og GMR á bilinu 2,92 til 4,57. Styrkur ónæmissvörunar var minni í hópnum sem fékk seinni skammtinn 1 viku síðar og meiri hjá hópnum þar sem lengra var á milli lyfjagjafa í áætluninni.

Einstaklingar með undirliggjandi sjúkdóma eða bælt ónæmiskerfi:

Mótefnamyndun með H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hjá fullorðnum (18 til 60 ára) og öldruðum (≥ 61 árs) einstaklingum með undirliggjandi sjúkdóma (rannsókn V87_25) eða bælt ónæmiskerfi (einkum HIV-smitaðir einstaklingar) (rannsókn V87_26) var borin saman við heilbrigða fullorðna (18-60 ára) og aldraða (≥ 61 árs) einstaklinga í tveimur slembiröðuðum III. stigs klínískum samanburðarrannsóknum (með undirtegund árstíðabundins þrigilids, óvirkjaðs influensubóluefnis, ónæmisglæddu með MF59 sem samanburðarbóluefni, sem samþykkt var til notkunar fyrir aldraða einstaklinga 65 ára og eldri). Í rannsókn V87_25 og V87_26 voru 96 einstaklingar og 67 einstaklingar eldri en 70 ára, í þessari röð. Í báðum rannsóknunum kom mótefnamyndun með H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 fram á HI, SRH og MN prófum bæði eftir fyrsta og annan skammtinn.

Margfeldismeðaltalssvæði*, tíðni ónæmisvarnar*, tíðni mótefnavendingar* og mótefnavendingarþáttur** hvað varðar and-HA mótefni gegn H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, mæld með SRH prófum 21 degi eftir seinni skammtinn, voru sem hér segir:

Rannsókn V87_25				
	Fullorðnir (20-60 ára) ^a	Fullorðnir (19-60 ára) ^a	Aldraðir (61-84 ára) ^a	Aldraðir (61-79 ára) ^a
And-HA mótefni (SRH)	Sjúkdómar N=140	Heilbrigðir N=57	Sjúkdómar N=143	Heilbrigðir N=57
Margfeldismeðaltalssvæði (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)
Tíðni ónæmisvarnar (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)

Tíðni mótefnavendingar (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)
Mótefnavendingar-þáttur (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)
Rannsókn V87_26				
	Fullorðnir (20-60 ára) ^a	Fullorðnir (18-59 ára) ^a	Aldraðir (61-84 ára) ^a	Aldraðir (61-91 ára) ^a
And-HA mótefni (SRH)	Bælt ónæmiskerfi N=143	Heilbrigðir N=57	Bælt ónæmiskerfi N=139	Heilbrigðir N=62
Margfeldismeðaltalssvæði (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)
Tíðni ónæmisvarnar (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)
Tíðni mótefnavendingar (95%CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Mótefnavendingar-þáttur (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 raunverulegt aldursbil einstaklinga sem tóku þátt

* mælt samkvæmt ónæmisvörn á SRH prófi: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$, mótefnavending: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$ hjá einstaklingum með SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$ í upphafi eða lágmarks 50% aukning SRH svæðis hjá einstaklingum með $> 4 \text{ mm}^2$.

** Margfeldismeðaltalshlutfall SRH

HI niðurstöður klínísku rannsóknanna tveggja sýndu lægri gildi en tilkynnt var um í fyrri rannsóknum. Tíðni mótefnavendingar gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 var á bilinu 37,50% til 43,10% hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og á bilinu 19,18% til 26,47% hjá fullorðnum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma, í þessari röð; tíðni mótefnavendingar var á bilinu 21,43% til 30,65% hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum og á bilinu 24,49% til 27,86% hjá öldruðum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma. Niðurstöður voru svipaðar hvað varðar tíðni ónæmisvarnar í báðum rannsóknum.

MN niðurstöður gegn samgena A/turkey/Turkey/1/2005 gefa til kynna tíðni mótefnavendingar sem nemur 66,67% hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og á bilinu 33,57% til 54,14% hjá fullorðnum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma, í þessari röð; tíðni mótefnavendingar var á bilinu 24,39% til 29,03% hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum og á bilinu 31,65% til 39,42% hjá öldruðum einstaklingum með bælt ónæmiskerfi eða undirliggjandi sjúkdóma. Niðurstöður voru svipaðar hvað varðar tíðni ónæmisvarnar í báðum rannsóknum.

Í báðum rannsóknunum, V87_25 og V87_26, gefa lægri gildi mótefna (samkvæmt mælingum á HI, SRH og MN prófum) og minnkuð tíðni ónæmisvarnar hjá fullorðnum og öldruðum einstaklingum (≥ 61 árs) með undirliggjandi sjúkdóma eða bælt ónæmiskerfi til kynna að H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 veiti hugsanlega ekki sömu vörn gegn A/H5N1 stofnunum og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.4). Þessar rannsóknir veittu takmarkaðar upplýsingar um mótefnamyndun hjá einstaklingum með undirliggjandi sjúkdóm (einkum skerta nýrnastarfsemi og útlægan hjarta- og æðakvilla) eða bælt ónæmiskerfi (einkum líffæraþegar og sjúklingar í krabbameinsmeðferð). Í þessum rannsóknum voru lægri mótefnagildi og lægri tíðni ónæmisvarnar gegn samgena H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 einnig mæld hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum samanborið við heilbrigða fullorðna einstaklinga, þótt fyrri rannsóknir hafi sýnt fram á myndun nægrar ónæmissvörunar gegn H5N1 stofnum (sjá hér að ofan hvað varðar upplýsingar um aldraða einstaklinga).

Börn

Ónæmingargeta aH5N1 hjá börnum var metin í rannsóknum V87P6 og V87_30.

Rannsókn V87P6 var framkvæmd með H5N1 A/Vietnam/1194/2004 bóluefni sem var blandað við MF59C.1 ónæmisglæði hjá 471 barni á aldrinum 6 mánaða til 17 ára. Tveir skammtar með 7,5 míkrogrömmum voru gefnir með þriggja vikna millibili og þriðji skammturinn 12 mánuðum eftir fyrsta skammtinn. Þremur vikum eftir seinni bólusetninguna (dagur 43) náðu allir aldurshópar (þ.e. 6 til 35 mánaða, 3 til 8 ára og 9 til 17 ára) miklum styrk mót efna gegn A/Vietnam/1194/2004 samkvæmt SRH- og HI-prófum eins og fram kemur í töflunni hér að neðan.

		Börn (6 til 35 mánaða)	Börn (3 til 8 ára)	Unglingar (9 til 17 ára)
		N=134	N=91	N=89
HI	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)* Dagur 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Hlutfall mót efnavendingar (95% CI)** Dagur 43	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Mót efnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)° Dagur 43	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Hlutfall mót efnavendingar (95% CI)°° Dagur 43	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Mót efnavendingarþáttur (95% CI)°°° Dagur 43 til dags 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Ónæmisvörn skilgreind sem HI titri $\geq 1:40$

** Mót efnavending skilgreind sem ógreinanlegur titri til $\geq 1:40$, eða 4-föld aukning frá greinalegum titra á degi 1

*** Margfeldismeðaltalshlutföll HI

° Ónæmisvörn: SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Mót efnavending skilgreind sem SRH svæði $\geq 25 \text{ mm}^2$ fyrir þátttakendur sem voru mót efnanæikvæðir í upphafi (SRH svæði $\leq 4 \text{ mm}^2$ á degi 1) eða marktæk (að minnsta kosti 50%) aukning á SRH svæði hjá einstaklingum sem voru mót efnaþjákvæðir í upphafi (SRH svæði $> 4 \text{ mm}^2$ á degi 1)

°°° Margfeldismeðaltalshlutföll SRH

MN-niðurstöður gegn A/Vietnam/1194/2004 benda til hlutfalls ónæmisvarnar sem er 99% (95%CI: 94-100), hlutfalls mót efnavendingar á bilinu 97% (95% CI: 91-99) til 99% (95% CI: 96-100) og hlutfalls margfeldismeðaltals á bilinu frá 29 (95% CI: 25-35) til 50 (95% CI: 44-58).

Rannsókn V87_30 var slembiröðuð, blinduð, fjölsetra rannsókn sem gerð var til að mæla ónæmingargetu sex samsetninga H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59 ónæmisglæðis. Í þessari rannsókn var 420 börnum, 6 mánaða til 8 ára skipt í tvo hópa eftir aldri: 6 til 35 mánaða (N=210) og 3 til 8 ára (N=210).

Bóluefnið var gefið í tveimur aðskildum inndælingum með 3 vikna millibili. Mót efnamagn gegn A/turkey/Turkey/1/2005 var mælt með HI og MN prófum þremur vikum eftir seinni bólusetninguna (á degi 43). Ónæmissvörunin fyrir skráðu samsetninguna (7,5 míkrogrömm af HA ásamt 100% MF59 ónæmisglæði, 0,5 ml skammti) og rannsóknarsamsetninguna með helming mót efnavakainihaldsins (3,75 míkrogrömm af HA ásamt 100% MF59 ónæmisglæði, 0,5 ml skammti) er sett fram hér að neðan.

Samsetning	7,5 míkrogrömm HA/ 100% MF59 ónæmisglæðir		3,75 míkrogrömm HA/ 100% MF59 ónæmisglæðir	
Aldurshópar	6 til 35 mánaða	3 til 8 ára	6 til 35 mánaða	3 to 8 ára

		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Hlutfall ónæmisvarnar (95% CI)* Dagur 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)** Dagur 43	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% með títra $\geq 1:40$ (95% CI) Dagur 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Hlutfall mótefnavendingar (95% CI)** Dagur 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Mótefnavendingarþáttur (95% CI)*** Dagur 43 til dags 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Ónæmisvörn skilgreind sem HI títri $\geq 1:40$

** Mótefnavending skilgreind sem ógreinanlegur títri til $\geq 1:40$, eða 4-föld aukning frá greinanlegum títra á degi 1

*** Margfeldismeðaltalshlutföll títra

Niðurstöður um ónæmingargetu úr klínískum rannsóknum með Focetria H1N1v (Rannsókn V111_03):

Hlutfall ónæmisvarnar og hlutfall mótefnavendingar mæld með HI-prófi og mótvendingarþátturinn, tjáður sem hlutföll margfeldismeðaltala HI fyrir and-HA mótefni gegn H1N1v eftir gjöf á einum og tveimur 7,5 míkrogramma skömmtum af Focetria, voru metin hjá 70 börnum og unglingum (9 til 17 ára), 60 börnum (3 til 8 ára), 58 börnum (12 til 35 mánaða) og 49 ungbörnum (6 til 11 mánaða). Viðmið CHMP fyrir ónæmingargetu hjá fullorðnum (18 til 60 ára) náðust bæði eftir fyrri og seinni skammtinn í öllum ofangreindum aldurshópum (bæði í heildarþýðinu og í undirhópnum sem var sermineikvæður við grunnildi).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Foclivia hjá einum eða fleiri undirhópum barna við virka ónæmisaðgerð gegn H5N1-undirflokki influensu A veiru (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Foclivia hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að af vísindalegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu (EMA) metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar sem fengust með Foclivia og með bóluefni við árstíðabundinni influensu sem inniheldur MF59C.1 ónæmisglæði benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli, frjósemi kvenna og eiturverkunum á æxlun og þroska (allt þar til brjóstagjöf er hætt).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð,

kalíumklóríð,
kalíumtvíhýdrógenfosfat,
tvínatríumfosfattvíhýdrat,
magnesiumklóríðhexahýdrat,
kalsíumklóríðtvíhýdrat,
thiomersal,
vatn fyrir stungulyf.

Sjá upplýsingar um ónæmisglæði í kafla 2.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

1 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Fargið ef bóluefnið hefur frosið. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

5,0 ml í 10-skammta hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (halóbútýlgúmmí). Pakkningar með 10x. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hristið fjölskammta hettuglasið varlega í hvert sinn áður en skammtur af bóluefninu (0,5 ml) er dreginn inn í sprautuna. Eftir að Foclivia hefur verið hrist er eðlilegt að það líti út eins og mjólkurhvít dreifa.

Skoðið dreifuna fyrir gjöf. Ef vart verður við einhverjar agnir og/eða óeðlilegt útlit skal farga bóluefninu.

Foclivia í fjölskammta hettuglösnum inniheldur rotvarnarefni sem heftir vöxt örvera en það er þó á ábyrgð notandans að lágmarka hættu á mengun fjölskammta hettuglassins þegar hver skammtur er dreginn.

Skráið niður dagsetningu og tíma sem fyrsti skammtur var dreginn á miða hettuglassins.

Geymið fjölskammta hettuglasið við ráðlögð geymsluskilyrði milli 2° og 8° C á milli dælinga. Helst á að nota fjölskammta hettuglasið innan sólarhrings frá fyrstu dælingu.

Upplýsingar liggja fyrir sem benda til að nota megí fjölskammta hettuglös allt til að hámarki 72 klukkustundum eftir fyrstu dælingu en slík langtímageymsla ætti aldrei að vera fyrsti kostur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/577/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. október 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. giugno 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegs virks efnis

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

Foclivia má aðeins setja á markað þegar fyrir liggur opinber yfirlýsing frá Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO)/Evrópusambandinu (ESB) um að um heimsfaraldur influensu sé að ræða, með þeim skilyrðum að markaðsleyfishafi Foclivia taki tilhlýðilegt tillit til hins opinberlega yfirlýsta faraldurs.

• Opinber lokasamþykkt

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Utan við faraldurstímabilið skal uppsetning og tíðni skila samantekt um öryggi lyfsins haldast óbreytt, með sérstöku endurmati á sérlega athyglisverðum aukaverkunum (adverse events of special interest, AESI) Samantektin skal innihalda upplýsingar úr yfirstandandi rannsóknum og ef við á, um notkun á viðbúnaðarstofnum gegn heimsfaraldri.

Meðan á faraldri stendur skal beita úrræðum á skilvirkan og tímanlegan hátt til að hafa eftirlit með öryggi þeirra influensubóluefna sem notuð eru meðan á faraldri stendur. Að auki getur árlegt tímabil reynst of langur tími til að unnt sé að meta öryggi bóluefnis sem kemur til með að verða fyrir mikilli útsetningu á stuttu tímabili. Þess vegna skal árlegum samantektum um öryggi lyfsins sem falla innan faraldurstímabilsins skipt út fyrir mánaðarlegum „einfölduðum samantektum“ (S-PSUR) ásamt samantekt um dreifingu bóluefnisins.

• Tíðni skila:

- Hefja skal talninguna fyrsta mánudag eftir sendingu fyrsta bóluefnisins.

- Fyrsti gagnalæsingapunktur er 30 dögum síðar.
- Einföld samantekt er lögð fram fyrir skýrslugjafa og nefndarmenn CHMP á 45. degi.
- Matsskýrslu skýrslugjafa er dreift til nefndarmanna CHMP á 50. degi.
- Skýrslu CHMP er dreift til framleiðanda bóluefnisins á 55. degi.
- Skýrslu skal gefa mánaðarlega fyrstu 6 mánuðina.
- Markaðsleyfishafi og (aðstoðar-) skýrslugjafi skal endurskoða skilatiðni á 6 mánaða fresti.

Þegar CHMP hefur komist að þeirri niðurstöðu að einfalda samantektin sé ekki lengur nauðsynleg skal full samantekt, sem nær yfir tímabilið frá gagnalæsingarpunkti síðustu venjubundnu samantektar, verða lögð fram innan ákveðins tímaramma samkvæmt samkomulagi við skýrslugjafa.

- Uppsetning einfaldrar samantektar:

Samantektin skal einungis innihalda gögn sem tilkynnt er um af sjálfsdáðum. Skýrslan skal innihalda eftirfarandi töflur með heildarniðurstöðum.

1. Yfirlit yfir öll sjálfsprottin tilfelli hvers lands, flokkuð eftir tegund tilkynninga (læknisfræðilega staðfest eða læknisfræðilega óstaðfest) og alvarleika þeirra, fyrir það tímabil sem skýrslan nær yfir og með uppsöfnuðum upplýsingum.
2. Yfirlit yfir allar sjálfsprottnar aukaverkanir eftir flokkun eftir líffærum og kjörheiti (*Preferred Term*, PT), flokkað eftir tegund tilkynninga (læknisfræðilega staðfest eða læknisfræðilega óstaðfest) ásamt fjölda tilkynnttra dauðsfalla fyrir það tímabil sem skýrslan nær yfir og með uppsöfnuðum upplýsingum.
3. Sérlega athyglisverðar aukaverkanir flokkaðar eftir tegund tilkynninga (læknisfræðilega staðfestar eða læknisfræðilega óstaðfestar). Sérlega athyglisverðar aukaverkanir eru skilgreindar á eftirfarandi hátt:

Taugabólga	Kjörheiti „Armflækjukvilli“ (Brachial plexopathy), „Bólga í einni taug“ (Mononeuritis), „Taugabólga“ (Neuritis), „Vöðvarýrnunarverkur“ (Neuralgic amyotrophy), „Taugarótarbólga í handlegg“ (Radiculitis brachial)
Krampar	Þröng stöðluð MedDRA fyrirspurn (Standardised MedDRA Query, „Altæk krampaflög eftir bólusetningu“)
Heilabólga (heila- og mænubólga)	Þröng SMQ „Heilabólga án sýkingar“
Æðabólga	Þröng SMQ „Æðabólga“
Guillain-Barré heilkenni (GBS)	Þröng SMQ „Guillain-Barré heilkenni“
Afmýling	Þröng SMQ „Afmýling“ (vegna þess að GBS felst einnig í þessari SMQ verður skörun á fjölda tilvika í þessum tveimur flokkum)
Bells lömun	Kjörheiti „Andlitslömun“ (Facial paralysis), „Máttleysi í andliti“ (Facial paresis), „Andlitstaugarkvilli“ (Facial nerve disorder), „Augn- og andlitslömun“ (Oculofacial paralysis), „Bells lömun“
Ónæmis-blóðflagnafæð	HLT (High Level Term) Blóðflagnafæð

4. Alvarlegar aukaverkanir sem ekki eru tilgreindar (flokkun eftir líffærum, viðeigandi heiti) eru flokkaðar eftir tegund tilkynninga (læknisfræðilega staðfestar eða læknisfræðilega óstaðfestar), fyrir það tímabil sem skýrslan nær yfir og með uppsöfnuðum upplýsingum.
5. Allar sjálfsprottnar aukaverkanir eftir aldurshópum, eftir flokkun eftir líffærum, viðeigandi heiti, eru flokkaðar eftir tegund tilkynninga (læknisfræðilega staðfestar eða læknisfræðilega óstaðfestar), fyrir það tímabil sem skýrslan nær yfir og með uppsöfnuðum upplýsingum.

6. Allar sjálfsprottnar aukaverkanir (flokkun eftir líffærum, viðeigandi heiti) sem koma fram hjá barnshafandi konum, flokkaðar eftir tegund tilkynninga (læknisfræðilega staðfestar eða læknisfræðilega óstaðfestar), fyrir það tímabil sem skýrslan nær yfir og með uppsöfnuðum upplýsingum.

Eftirfarandi grunnreglum skal fylgja þegar gögnin eru tekin saman:

- Að undanskilinni töflu 1, skulu allar töflur byggja á fjölda aukaverkana (skráðar með viðeigandi heiti, flokkaðar eftir líffærum) en ekki eftir fjölda tilfella.
- Allar töflur skulu vera byggðar á almennum en ekki sértækum upplýsingum um lyfið¹. Sértækar upplýsingar um lyfið má meta meðan á úrvinnslu á vísbendingum stendur.
- „Uppsafnaðar upplýsingar“ merkir eftir notkun bóluæfnisins; aukaverkanir sem ekki eru tilkynntar á viðkomandi tímabili skulu ekki koma fram í töflunum.
- Allar aukaverkanir sem ekki eru læknisfræðilega staðfestar eru þær sem hafa verið skráðar í gagnagrunninn fyrir gagnalæsingapunktinn. Þær sem ekki hafa verið skráðar eiga að koma fram í næstu einföldu samantektinni.
- Listi yfir dauðsföll skal koma fram í viðauka.

Leggja skal fram stutta samantekt þar sem áhersla er lögð á staðfestar vísbendingar og áhættuþætti, þar sem tekið er tillit til upplýsinga sem fram koma í auknu öryggiseftirliti (Enhanced Safety Surveillance, ESS). Ef um margar vísbendingar er að ræða, ætti ef til vill að forgangsraða úrvinnslu þeirra og setja þarf hæfileg tímamörk til að leggja fram fullbúna skýrslu um mat á þeim vísbendingum.

Skýrsla um dreifingu bóluæfnis.

Til að setja öryggisskýrsluna í samhengi, skal henni fylgja samantekt á dreifingu bóluæfnisins ásamt nákvæmum upplýsingum um fjölda skammta sem dreift var í:

- i) aðildarríkjum ESB fyrir skýrslutímabilið, eftir lotunúmeri
- ii) aðildarríkjum ESB, uppsöfnuðum og
- iii) öðrum löndum.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

¹ Með fyrirvara um að heiti vörunnar verði ekki gefið upp í marktækum fjölda tilfella.

Lýsing	Tímamörk
Meðan á faraldri stendur, skal umsækjandi safna gögnum um klínískt öryggi og virkni bóluefnisins og senda þau til CHMP þar sem gögnin verða metin.	Fer eftir því hvenær bólusetning fer fram og hvenær fyrsti faraldurinn brýst út.
Meðan á faraldri stendur, skal umsækjandi framkvæma aukið öryggiseftirlit (ESS) eins og lýst er í áætlun um áhættustjórnun.	Fer eftir því hvenær bólusetning fer fram og hvenær fyrsti faraldurinn brýst út.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA FYRIR SPRAUTU

1. HEITI LYFS

Foclivia stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn inflúensufaraldri (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur)

2. VIRK(T) EFNI

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur virku innihaldsefni: Yfirborðsmótefnavaka inflúensuveiru (hemagglútínin og neuraminidasa), ræktaða í frjóvguðum hæueggjum frá heilbrigðum hænsnahópum og ónæmisglædda með MF59C.1 af eftirfarandi stofni:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 míkrogrömm hemagglútínin

Ónæmisglæðir: MF59C.1 olía í vatnsfleyti sem inniheldur skvalen, sem olíufasi, gerður stöðugur með pólýsorbati 80 og sorbítantríóleati í sítratstuðpúða (buffer) (natríumsítrat, sítrónusýra).

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, kalíumklóríð, kalíumtvíhýdrógenfosfat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, magnesíumklóríðhexahýdrat, kalsíumklóríðtvíhýdrat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa.

1 x stakskammta (0,5 ml) áfyllt sprauta með nál

1 x stakskammta (0,5 ml) áfyllt sprauta án nálar

10 x stakskammta (0,5 ml) áfylltar sprautur með nál

10 x stakskammta (0,5 ml) áfylltar sprautur án nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til lyfjagjafar í axlarvöðva.

Aðvörðun: Sprautið ekki í æð eða í húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið varlega fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við staðbundnar kröfur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/577/001 1 áfyllt sprauta með nál
EU/1/09/577/002 10 áfylltar sprautur með nál
EU/1/09/577/005 1 áfyllt sprauta án nálar
EU/1/09/577/006 10 áfylltar sprautur án nálar

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA FYRIR 10-SKAMMTA HETTUGLAS

1. HEITI LYFSINS

Foclivia stungulyf, dreifa í fjölskammta íláti
Bóluefni gegn inflúensufaraldri (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur)

2. VIRK(T) EFNI

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur virku innihaldsefni: Yfirborðsmótefnavaka inflúensuveiru (hemagglútínin og neuraminidasa), ræktaða í frjóvguðum hæueggjum frá heilbrigðum hæsnahópum og ónæmisglædda með MF59C.1 af eftirfarandi stofni:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 míkrogrömm hemagglútínin

Ónæmisglæðir: MF59C.1 olía í vatnsfleyti sem inniheldur skvalen, sem olíufasi, gerður stöðugur með pólýsorbati 80 og sorbítantríóleati í sítratstuðpúða (buffer) (natríumsítrat, sítrónusýra).

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, kalíumklóríð, kalíumtvíhýdrógenfosfat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, magnesíumklóríðhexahýdrat, kalsíumklóríðtvíhýdrat, thiomersal, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa.
Hettuglas
10 x 10 skammtar
1 skammtur (0,5 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til lyfjagjafar í axlarvöðva.

Aðvörðun: Sprautið ekki í æð eða í húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið varlega fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við staðbundnar kröfur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/577/004

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN FYRIR SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Foclivia stungulyf
Bóluefni gegn inflúensufaraldri (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur)
i.m. inndæling í axlarvöðva

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Hristið varlega fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur (0,5 ml)

6. ANNÐ

Seqirus S.r.l. - Ítalía
Geymið í kæli.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN FYRIR 10-SKAMMTA HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Foclivia stungulyf

Bóluefni gegn inflúensufaraldri (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur)
i.m. inndæling í axlarvöðva

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Hristið varlega fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml hettuglas sem inniheldur 10 skammta (0,5 ml/skammt)

6. ANNÐ

Seqirus S.r.l. - Ítalía
Geymið í kæli.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Foclivia stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu

Bóluefni gegn inflúensufaraldri (H5N1) (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur)

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Foclivia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Foclivia
3. Hvernig Foclivia er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Foclivia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um FOCLIVIA og við hverju það er notað

Foclivia er bóluefni sem er ætlað til að koma í veg fyrir inflúensu (flensu) þegar heimsfaraldri hefur opinberlega verið lýst yfir.

Heimsfaraldur inflúensu er gerð inflúensu sem kemur fram með hléum sem geta varað innan við 10 ár upp í marga áratugi. Hún berst um heiminn með hraði. Einkenni heimsfaraldurs inflúensu eru svipuð og einkenni hefðbundinnar flensu en geta verið alvarlegri.

Það er ætlað til notkunar til að koma í veg fyrir inflúensu af völdum H5N1-gerðar veirunnar.

Þegar einstaklingur fær bóluefnið framleiðir náttúrulegt varnarkerfi líkamans (ónæmiskerfið) sína eigin vörn (mótefni) gegn sjúkdómnum. Engin innihaldsefni bóluefnisins geta valdið flensu.

Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að Foclivia veiti öllum sem eru bólusettir fullkomna vörn.

2. Áður en byrjað er að nota FOCLIVIA

Ekki má gefa þér Foclivia ef þú:

- hefur upplifað alvarleg ofnæmisviðbrögð (þ.e. lífshættuleg) við einhverjum innihaldsefna Foclivia,
- ert með ofnæmi fyrir inflúensubóluefnum eða einhverju innihaldsefni Foclivia,
- ert með ofnæmi fyrir eggjum, kjúklingapróteinum, eggjahvítu,
- ert með ofnæmi fyrir kanamýcínsúlfati og neómýcínsúlfati (sýklalyfjum), formaldehyði, hýdrókortísóni, cetýltrímetýlammóníumbromíði (CTAB).
- Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið húðútbrot með kláða, mæði og þroti í andliti eða tungu.
- Þó getur verið að þú fái bóluefnið meðan á heimsfaraldri stendur að því tilskildu að lækni meðferð sé umsvifalaust fyrir hendi, ef þú skildir fá ofnæmisviðbrögð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en bóluefnið er notað.

- ef þú ert með hitatilfinningu,
- ef þú ert með sjúkdóm eða sýkingu,
- ef þú ert í ónæmisbælandi meðferð, t.d. meðferð með barksterum eða krabbameinslyfjum, eða ef þú ert með einhvern kvilla sem gerir þig viðkvæma/n fyrir sýkingum (ónæmisbrest).

Láttu læknum eða hjúkrunarfræðingnum vita ef þú ert með blæðingavandamál eða færð auðveldlega marbletti.

Læknirinn ætti að upplýsa þig um möguleikana á krömpum, einkum ef þú ert með sögu um flogaveiki.

Yfirlit getur átt sér stað eftir, eða jafnvel fyrir, nálarstungur. Því skaltu láta læknum eða hjúkrunarfræðingnum vita ef það hefur liðið yfir þig áður þegar þú fékkst sprautu.

Ekki er víst að Foclivia veiti öllum bólusettingum einstaklingum fulla vernd, einkum ekki öldruðum einstaklingum og einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi svo sem HIV-sjúklingum eða einstaklingum með langvarandi undirliggjandi sjúkdóma svo sem sykursýki, lungnasjúkdóm eða hjartakvilla. Láttu læknum vita ef þú ert með veiklað ónæmiskerfi eða langvarandi undirliggjandi sjúkdóm.

Ef eitthvað af þessu á við um þig SKALTU LÁTA LÆKNINN EÐA HJÚKRUNARFRÆÐINGINN VITA þar sem hugsanlegt er að ekki sé mælt með bólusetningu eða nauðsynlegt sé að fresta henni.

Notkun annarra lyfja samhliða Foclivia

Látið læknum eða hjúkrunarfræðingnum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils eða ef þú hefur nýlega fengið annað bóluefni. Foclivia má gefa samtímis árstíðabundnum influensubóluefnum sem ekki eru ónæmisglædd. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf Foclivia með bóluefnum sem eru ekki influensubóluefni. Ef ekki verður komist hjá því að gefa Foclivia með öðrum bóluefnum skal sprauta bóluefnunum í mismunandi útlími. Í slíkum tilfellum þarf að hafa í huga að aukaverkanir kunna að verða meiri.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en bóluefnið er notað. Læknirinn verður að meta ávinning og hugsanlega áhættu af því að gefa þér bóluefnið.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir sem nefndar eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla.

Foclivia inniheldur natríum og kalíum

Foclivia inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) og minna en 1 mmól af kalíum (39 mg) í hverjum skammti. Það er nánast natríum- og kalíumfrítt.

3. Hvernig FOCLIVIA er gefið

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa bóluefnið í samræmi við opinberar ráðleggingar. Skammti (0,5 ml) af bóluefninu verður sprautað í upphandlegg (axlarvöðva) eða efri hluta læris, byggt á vöðvamassa.

Gefa á annan skammt af bóluefninu eftir minnst 3 vikna hlé.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Foclivia valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða farðu á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi ef þú færð eftirfarandi aukaverkun – þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda eða innlögn á sjúkrahús:

- öndunarerfiðleikar, sundl, daufur eða hraður púls og húðútbrot sem eru einkenni bráðaofnæmisviðbragða (mjög mikil ofnæmisviðbrögð).

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér að neðan komu fram við notkun Foclivia í klínískum rannsóknum:

Vægar aukaverkanir

Mjög algengar (hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10):

- Verkur/eymsli á stungustað
- Hersli í húð á stungustað
- Roði á stungustað
- Þroti á stungustað
- Mar í húð á stungustað*
- Vöðvaverkir
- Höfuðverkur
- Þreyta
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti
- Svitnun*
- Ógleði*
- Breytingar á matarvenjum**
- Niðurgangur
- Uppköst
- Svitnun og óeðlileg svitnun**
- Syfja**
- Þíringur**
- Óvenjulegur grátur**
- Hiti***

** Tilkyntar sem algengar, hjá fullorðnum og öldruðum*

*** Tilkyntar eingöngu hjá ungbörnum og ungum börnum 6-35 mánaða*

**** Tilkynt sem mjög algeng aukaverkun eingöngu hjá börnum 6 mánaða til 8 ára. Tilkynt sem algeng aukaverkun hjá unglingum og fullorðnum 9-60 ára og sjaldgæf aukaverkun hjá öldruðum (eldri en 61 árs)*

Algengar (hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100):

- Liðverkir
- Blæðing á stungustað
- Lystarleysi

Sjaldgæfar (hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- Ofsakláði

Þessar aukaverkanir eru yfirleitt vægar og hverfa innan 3 daga án meðferðar. Ef þær hverfa ekki, SKALTU HAFJA SAMBAND VIÐ LÆKNINN.

Aukaverkanir hjá sjúklingum með langvarandi undirliggjandi sjúkdóma svo sem sykursýki, lungnasjúkdóm eða hjartakvilla og veiklað ónæmiskerfi (bælt ónæmiskerfi) svo sem HIV-sjúklingum

Mjög algengt var að tilkynnt væri um ógleði, liðverki, niðurgang og minnkaða matarlyst hjá þessum einstaklingum. Auk þess var algengt að tilkynnt væri um uppköst.

Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir sem fram komi við hefðbundna notkun

Viðbótaraukaverkanirnar sem eru taldar hér að neðan hafa komið fram nokkrum dögum eða vikum eftir bólusetningu með öðru bóluefni sem kallast Focetria H1N1 og svipar til Foclivia og er með sama ónæmisglæði. Þessar aukaverkanir geta komið fram vegna Foclivia.

- Almenn viðbrögð í húð, meðal annars
 - Kláði
 - Útbrot eða þroti í húð og slímhimnum
 - Ofnæmisbjúgur (óeðlilegur þroti í húð, yfirleitt kringum augun, í vörum og tungu og á höndum eða fótum, vegna ofnæmisviðbragða).
- Kvillar í meltingarfærum eins og
 - Kviðverkur.
- Sundl, svefndrungi.
- Taugakvillar eins og
 - Alvarlegur stingandi eða mikill verkur meðfram einni eða fleiri taugum
 - Smástingir
 - Köst
 - Taugabólga (bólga í taug)
 - Yfirlið eða yfirliðstilfinning.
- Þrútnir eitlar, hjartsláttartruflanir (óreglulegur eða mjög öflugur hjartsláttur), hraðtaktur (hraðari en venjulegur hjartsláttur), þröttleysi, verkur í útlimum, hósti og þröttleysi (óvenjulegur slappleiki).
- Ofnæmisviðbrögð, hugsanlega með mæði, blásturshljóði í lungum, þrota í hálsi eða sem valda hættulegri lækun blóðþrýstings, geta valdið losti ef ekki er veitt meðferð við þeim. Læknar vita af þessari hættu og eru með tiltæka bráðameðferð fyrir slík tilfelli.

Auk þess hafa aukaverkanirnar sem eru taldar hér að neðan komið fram nokkrum dögum eða vikum eftir bólusetningu með bóluefnum með eða án ónæmisglæðis, sem gefin eru venjulega á hverju ári til að koma í veg fyrir árstíðabundna inflúensu. Þessar aukaverkanir geta komið fram með Foclivia.

- Fáar blóðflögur sem getur valdið blæðingu eða mari.
- Smáæðabólga (bólga í æðum sem getur valdið útbrotum í húð, liðverkjum og nýrnakvillum)
- Regnbogaroði (tegund ofnæmisviðbragða í húð sem verður vegna lyfjanotkunar, sýkingar eða sjúkdóms)
- Taugakvillar svo sem mænubólga (bólga í miðtaugakerfi) og tegund lömunar sem kallast Guillain-Barré heilkenni
- Þroti, verkur og roði á stungustað sem nær yfir meira en 10 cm svæði og stendur lengur en eina viku (viðbrögð sem líkjast netjubólgu á stungustað)
- Mikill þroti í útlím sem sprautað var í sem varir lengur en viku

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á FOCLIVIA

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Foclivia eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Fargið ef bóluefnið hefur frosið. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Foclivia inniheldur

- Virka innihaldsefnið:

Virku innihaldsefnið í bóluefninu eru hreinsuð veiruprótein (nefnd hemagglútínín og neuraminidasi). Þau eru einangruð frá yfirborði influensuveiruagna sem eru ræktaðar í frjónuguðum hænueggjum frá heilbrigðum hæsnahópum og gerðar óvirkar með formaldehýði. Þessi veiruprótein eru búin til úr þeim stofni influensuveiru sem samræmist tilmælum frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni og ákvörðun Evrópusambandsins við aðstæður þar sem faraldri hefur opinberlega verið lýst yfir. Einn skammtur (0,5 ml) af bóluefninu inniheldur minnst 7,5 míkrogrömm af hemagglútíníni úr eftirfarandi influensuveirustofni sem mælt er með:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Ónæmisglæðir:

Bóluefnið inniheldur ónæmisglæði (samband sem inniheldur skvalen) til að örva betri svörun. Ónæmisglæðirinn inniheldur einnig pólýsorbit 80 og sorbitantríóleat í sítratstuðpúða (natríumsítrat, sítrónusýra).

- Önnur innihaldsefni:

Önnur innihaldsefni eru: natríumklóríð, kalíumklóríð, kalíumtvíhýdrógenfosfat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, magnesíumklóríðhexahýdrat, kalsíumklóríðtvíhýdrat, og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Foclivia og pakkningastærðir

Foclivia er mjólkurhvítur vökvi.

Það fæst í sprautu sem er reiðubúin fyrir notkun og inniheldur stakan skammt (0,5 ml) til inndælingar, í öskju með 1 eða 10 sprautum með eða án nálar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Ítalía

Framleiðandi

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Foclivia hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að af vísindalegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu (EMA) metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar fyrir gjöf bóluefnisins:

Ekki skal undir nokkrum kringumstæðum gefa bóluefnið í bláæð eða í húð. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Foclivia undir húð.

Þegar áfyllt sprauta án nálar og með Luer Lock kerfi er notuð skal fjarlægja oddlokið með því að skrúfa það rangsælis af. Þegar oddlokið hefur verið fjarlægt skal festa nál á sprautuna með því að skrúfa það réttsælis á hana þar til það læsist. Þegar nálin er alveg föst skal fjarlægja nálarhlífina og gefa bóluefnið.

Sprautan er tilbúin til notkunar og inniheldur stakan skammt sem nemur 0,5 ml til inndælingar.

Hristið varlega fyrir notkun. Eftir að Foclivia hefur verið hrist er eðlilegt að það líti út eins og mjólkurhvít dreifa.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Foclivia stungulyf, dreifa í fjölskammta íláti

Bóluefni gegn inflúensufaraldri (H5N1) (yfirborðsmótefnavaki, óvirkur, ónæmisglæddur)

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Foclivia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Foclivia
3. Hvernig Foclivia er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Foclivia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um FOCLIVIA og við hverju það er notað

Foclivia er bóluefni sem er ætlað til að koma í veg fyrir inflúensu (flensu) þegar heimsfaraldri hefur opinberlega verið lýst yfir.

Heimsfaraldur inflúensu er gerð inflúensu sem kemur fram með hléum sem geta varað innan við 10 ár upp í marga áratugi. Hún berst um heiminn með hraði. Einkenni heimsfaraldurs inflúensu eru svipuð og einkenni hefðbundinnar flensu en geta verið alvarlegri.

Það er ætlað til notkunar til að koma í veg fyrir inflúensu af völdum H5N1-gerðar veirunnar.

Þegar einstaklingur fær bóluefnið framleiðir náttúrulegt varnarkerfi líkamans (ónæmiskerfið) sína eigin vörn (mótefni) gegn sjúkdómnum. Engin innihaldsefni bóluefnisins geta valdið flensu.

Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að Foclivia veiti öllum sem eru bólusettir fullkomna vörn.

2. Áður en byrjað er að nota FOCLIVIA

Ekki má gefa þér Foclivia ef þú:

- hefur upplifað alvarleg ofnæmisviðbrögð (þ.e. lífshættuleg) við einhverjum innihaldsefna Foclivia,
- ert með ofnæmi fyrir inflúensubóluefnum eða einhverju innihaldsefni Foclivia,
- ert með ofnæmi fyrir eggjum, kjúklingapróteinum, eggjahvítu,
- ert með ofnæmi fyrir kanamýcínsúlfati og neómýcínsúlfati (sýklalyfjum), formaldehyði, hýdrókortísóni, cetýltrímetýlammóníumbrómíði (CTAB).
- Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið húðútbrot með kláða, mæði og þroti í andliti eða tungu.
- Þó getur verið að þú fái bóluefnið meðan á heimsfaraldri stendur að því tilskildu að lækni meðferð sé umsvifalaust fyrir hendi, ef þú skildir fá ofnæmisviðbrögð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en bóluefnið er notað.

- ef þú ert með hitatilfinningu,
- ef þú ert með sjúkdóm eða sýkingu,

- ef þú ert í ónæmisbælandi meðferð, t.d. meðferð með barksterum eða krabbameinslyfjum, eða ef þú ert með einhvern kvilla sem gerir þig viðkvæma/n fyrir sýkingum (ónæmisbrest).

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með blæðingavandamál eða færð auðveldlega marbletti.

Læknirinn ætti að upplýsa þig um möguleikana á krömpum, einkum ef þú ert með sögu um flogaveiki.

Yfirlið getur átt sér stað eftir, eða jafnvel fyrir, nálarstungur. Því skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef það hefur liðið yfir þig áður þegar þú fékkst sprautu.

Ekki er víst að Foclivia veiti öllum bólusettingum einstaklingum fulla vernd, einkum ekki öldruðum einstaklingum og einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi svo sem HIV-sjúklingum eða einstaklingum með langvarandi undirliggjandi sjúkdóma svo sem sykursýki, lungnasjúkdóm eða hjartakvilla. Láttu lækinn vita ef þú ert með veiklað ónæmiskerfi eða langvarandi undirliggjandi sjúkdóm.

Ef eitthvað af þessu á við um þig SKALTU LÁTA LÆKNINN EÐA HJÚKRUNARFRÆÐINGINN VITA þar sem hugsanlegt er að ekki sé mælt með bólusetningu eða nauðsynlegt sé að fresta henni.

Notkun annarra lyfja samhliða Foclivia

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils eða ef þú hefur nýlega fengið annað bóluefni. Foclivia má gefa samtímis árstíðabundnum influensubóluefnum sem ekki eru ónæmisglædd. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf Foclivia með bóluefnum sem eru ekki influensubóluefni. Ef ekki verður komist hjá því að gefa Foclivia með öðrum bóluefnum skal sprauta bóluefnunum í mismunandi útlími. Í slíkum tilfellum þarf að hafa í huga að aukaverkanir kunna að verða meiri.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en bóluefnið er notað. Læknirinn verður að meta ávinning og hugsanlega áhættu af því að gefa þér bóluefnið.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir sem nefndar eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla.

Foclivia inniheldur thiomersal

Foclivia inniheldur thiomersal sem rotvarnarefni og getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með einhver þekkt ofnæmi.

Foclivia inniheldur natríum og kalíum

Foclivia inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) og minna en 1 mmól af kalíum (39 mg) í hverjum skammti. Það er nánast natríum- og kalíumfrítt.

3. Hvernig FOCLIVIA er gefið

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa bóluefnið í samræmi við opinberar ráðleggingar. Skammti (0,5 ml) af bóluefninu verður sprautað í upphandlegg (axlarvöðva) eða efri hluta læris, byggt á vöðvamassa.

Gefa á annan skammt af bóluefninu eftir minnst 3 vikna hlé.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Foclivia valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða farðu á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi ef þú færð eftirfarandi aukaverkun – þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda eða innlögn á sjúkrahús:

- öndunarerfiðleikar, sundl, daufur eða hraður púls og húðútbrot sem eru einkenni bráðaofnæmisviðbragða (mjög mikil ofnæmisviðbrögð).

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér að neðan komu fram við notkun Foclivia í klínískum rannsóknum:

Vægar aukaverkanir

Mjög algengar (hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10):

- Verkur/eysli á stungustað
- Hersli í húð á stungustað
- Roði á stungustað
- Þroti á stungustað
- Mar í húð á stungustað
- Vöðvaverkir
- Höfuðverkur
- Þreyta
- Almenn vanlíðan
- Skjálfti
- Svitnun*
- Ógleði*
- Breytingar á matarvenjum**
- Niðurgangur
- Uppköst
- Svitnun og óeðlileg svitnun**
- Syfja**
- Þirringur**
- Óvenjulegur grátur**
- Hiti***

** Tilkynntar sem algengar, hjá fullorðnum og öldruðum*

*** Tilkynntar eingöngu hjá ungbörnum og ungum börnum 6-35 mánaða*

**** Tilkynnt sem mjög algeng aukaverkun eingöngu hjá börnum 6 mánaða til 8 ára. Tilkynnt sem algeng aukaverkun hjá unglingum og fullorðnum 9-60 ára og sjaldgæf aukaverkun hjá öldruðum (eldri en 61 árs)*

Algengar (hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100):

- Liðverkir
- Blæðing á stungustað
- Lystarleysi

Sjaldgæfar (hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- Ofsakláði

Þessar aukaverkanir eru yfirleitt vægar og hverfa innan 3 daga án meðferðar. Ef þær hverfa ekki, SKALTU HAFJA SAMBAND VIÐ LÆKNINN.

Aukaverkanir hjá sjúklingum með langvarandi undirliggjandi sjúkdóma svo sem sykursýki, lungnasjúkdóm eða hjartakvilla og veiklað ónæmiskerfi (bælt ónæmiskerfi) svo sem HIV-sjúklingum
Mjög algengt var að tilkynnt væri um ógleði, liðverki, niðurgang og minnkaða matarlyst hjá þessum einstaklingum. Auk þess var algengt að tilkynnt væri um uppköst.

Aðrar sjaldgæfar aukaverkanir sem fram komi við hefðbundna notkun

Viðbótaraukaverkanirnar sem eru taldar hér að neðan hafa komið fram nokkrum dögum eða vikum eftir bólusetningu með öðru bóluefni sem kallast Focetria H1N1 og svipar til Foclivia og er með sama ónæmisglæði. Þessar aukaverkanir geta komið fram vegna Foclivia.

- Almenn viðbrögð í húð, meðal annars
 - Kláði
 - Útbrot eða þroti í húð og slímhimnum
 - Ofnæmisbjúgur (óeðlilegur þroti í húð, yfirleitt kringum augun, í vörum og tungu og á höndum eða fótum, vegna ofnæmisviðbragða).
- Kvillar í meltingarfærum eins og
 - Kviðverkur.
- Sundl, svefndrungi.
- Taugakvillar eins og
 - Alvarlegur stingandi eða mikill verkur meðfram einni eða fleiri taugum
 - Smástingir
 - Köst
 - Taugabólga (bólga í taug)
 - Yfirlið eða yfirliðstilfinning.
- Þrútnir eitlar, hjartsláttartruflanir (óreglulegur eða mjög öflugur hjartsláttur), hraðtaktur (hraðari en venjulegur hjartsláttur), þróttleysi, verkur í útlimum, hósti og þróttleysi (óvenjulegur slappleiki).
- Ofnæmisviðbrögð, hugsanlega með mæði, blásturshljóði í lungum, þrota í hálsi eða sem valda hættulegri lækun blóðþrýstings, geta valdið losti ef ekki er veitt meðferð við þeim. Læknar vita af þessari hættu og eru með tiltæka bráðameðferð fyrir slík tilfelli.

Auk þess hafa aukaverkanirnar sem eru taldar hér að neðan komið fram nokkrum dögum eða vikum eftir bólusetningu með bóluefnum með eða án ónæmisglæðis, sem gefin eru venjulega á hverju ári til að koma í veg fyrir árstíðabundna inflúensu. Þessar aukaverkanir geta komið fram með Foclivia.

- Fáar blóðflögur sem getur valdið blæðingu eða mari.
- Smáæðabólga (bólga í æðum sem getur valdið útbrotum í húð, liðverkjum og nýrnakvillum)
- Regnbogaroði (tegund ofnæmisviðbragða í húð sem verður vegna lyfjanotkunar, sýkingar eða sjúkdóms)
- Taugakvillar svo sem mænubólga (bólga í miðtaugakerfi) og tegund lömunar sem kallast Guillain-Barré heilkenni
- Þroti, verkur og roði á stungustað sem nær yfir meira en 10 cm svæði og stendur lengur en eina viku (viðbrögð sem líkjast netjubólgu á stungustað)
- Mikill þroti í útlim sem sprautað var í sem varir lengur en viku

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á FOCLIVIA

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Foclivia eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Fargið ef bóluefnið hefur frosið. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Foclivia inniheldur

- Virka innihaldsefnið:

Virku innihaldsefnin í bóluefninu eru hreinsuð veiruprótein (nefnd hemagglútínín og neuraminidasi). Þau eru einangruð frá yfirborði inflúensuveiruagna sem eru ræktaðar í frjógvudum hænueggjum frá heilbrigðum hæsnahópum og gerðar óvirkar með formaldehýði. Þessi veiruprótein eru búin til úr þeim stofni inflúensuveiru sem samræmist tilmælum frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni og ákvörðun Evrópusambandsins við aðstæður þar sem faraldri hefur opinberlega verið lýst yfir.

Einn skammtur (0,5 ml) af bóluefninu inniheldur minnst 7,5 míkrogrömm af hemagglútíníni úr eftirfarandi inflúensuveirustofni sem mælt er með:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Ónæmisglæðir:

Bóluefnið inniheldur ónæmisglæði (samband sem inniheldur skvalen) til að örva betri svörun. Ónæmisglæðirinn inniheldur einnig pólýsorbit 80 og sorbítantríóleat í sítratstuðpúða (natríumsítrat, sítrónusýra).

- Önnur innihaldsefni:

Önnur innihaldsefni eru: thiomersal, natríumklóríð, kalíumklóríð, kalíumtvíhýdrógenfosfat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, magnesíumklóríðhexahýdrat, kalsíumklóríðtvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Foclivia og pakkningastærðir

Foclivia er mjólkurhvítur vökvi.

Það fæst í hettuglasi sem inniheldur tíu skammta (0,5 ml hver) til inndælingar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Ítalía

Framleiðandi

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Foclivia hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að af vísindalegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu (EMA) metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Fjölskammta hettuglas: Hettuglas sem inniheldur 10 skammta (0,5 ml hver) til inndælingar.

Leiðbeiningar fyrir gjöf bóludefnisins:

Ekki skal undir nokkrum kringumstæðum gefa bóludefnið í bláæð eða í húð. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Foclivia undir húð.

Hristið fjölskammta hettuglasið varlega í hvert sinn áður en skammtur af bóludefninu (0,5 ml) er dreginn inn í sprautuna. Eftir að Foclivia hefur verið hrist er eðlilegt að það líti út eins og mjólkurhvít dreifa.

Foclivia í fjölskammta hettuglösum inniheldur rotvarnarefni sem heftir vöxt örvera en það er þó á ábyrgð notandans að lágmarka hættu á mengun fjölskammta hettuglassins þegar hver skammtur er dreginn.

Skráið niður dagsetningu og tíma sem fyrsti skammtur var dreginn á miða hettuglassins.

Geymið fjölskammta hettuglasið við ráðlögð geymsluskilyrði milli 2° og 8° C á milli dælinga. Helst á að nota fjölskammta hettuglasið innan sólarhrings frá fyrstu dælingu.

Upplýsingar liggja fyrir sem benda til að nota megi fjölskammta hettuglös allt til að hámarki 72 klukkustundum eftir fyrstu dælingu en slík langtímageymsla ætti aldrei að vera fyrsti kostur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.