

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Foclivia injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot pandemisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Influenzavirus-overflateantigener (hemagglutinin og nevraminidase)* av følgende stamme:

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

* dyrket i befruktede egg fra friske høner

** uttrykt som mikrogram hemagglutinin

Adjuvansen MF59C.1 inneholder:

Squalen	9,75 milligram
Polysorbat 80	1,175 milligram
Sorbitantrioleat	1,175 milligram
Natriumsitrat	0,66 milligram
Sitronsyre	0,04 milligram

Vaksinen er i samsvar med WHO's anbefaling og EUs bestemmelse for pandemien.

Foclivia kan inneholde rester av egg og kyllingproteiner, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid som brukes i produksjonsprosessen (se pkt. 4.3).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.
Melkehvit væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot influensa ved en offisielt erklært pandemisituasjon.
Foclivia skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer fra 6 måneders alder: Gi to doser (hver på 0,5 ml) med minst 3 ukers mellomrom.

Det finnes foreløpig begrensede data vedrørende en tredje dose (boosterdose) tildelt 6 måneder etter den innledende dosen (se pkt. 4.8 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 6 måneder.

Administrasjonsmåte

Vaksinen administreres ved intramuskulær injeksjon, fortrinnsvis i den anterolaterale delen av låret hos spedbarn eller i deltamuskelregionen i overarmen hos eldre personer.

4.3 Kontraindikasjoner

Tidligere anafylaktisk (dvs. livstruende) reaksjon på én eller flere av bestanddelene eller sporrester (egg, hønseprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid) i denne vaksinen.

I en pandemisituasjon kan det likevel være riktig å gi denne vaksinen til personer med en anamnese med anafylaksi som definert ovenfor, forutsatt at gjenopplivingsutstyr er umiddelbart tilgjengelig i tilfelle behov. Se pkt. 4.4.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Forsiktighet må utvises ved administrasjon av denne vaksinen til personer med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 og overfor sporrester (egg, hønseprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid).

Som med alle vaksiner som injiseres, bør medisinsk behandling og overvåking alltid være tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon skulle oppstå etter vaksinerings.

Hvis pandemisituasjonen tillater det, bør vaksinasjon utsettes hos pasienter med febersykdom til feberen er borte.

Immunkompromitterte personer

Immunkompromitterte personer, om dette skyldes bruk av immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, hiv-infeksjon eller andre årsaker, kan ha redusert immunrespons på aktiv immunisering.

Vaksinen skal ikke under noen omstendigheter settes intravaskulært eller intradermalt.

Det finnes ingen data for bruk av Foclivia gitt via subkutan administrasjon. Helsepersonell må vurdere fordeler og potensiell risiko ved å sette vaksinen hos individer med trombocytopeni eller noen blødningforstyrrelse som gjør at intramuskulær injeksjon er kontraindisert, med mindre potensiell fordel er større enn risikoen for blødninger.

Beskyttelse mot influensa

Det er ikke etablert noe immunkorrelat for beskyttelse mot influensa A (H5N1).

Det er ikke sikkert at alle vaksinemottakere får en beskyttende immunrespons..

Noe kryssreaktiv immunrespons ble observert mot H5N1-virus som tilhører andre clader enn vaksinstammen. Imidlertid er graden av beskyttelse som kan oppnås med H5N1-stammer fra andre clader ukjent (se pkt. 5.1).

Det finnes ikke noen sikkerhets-, immunogenitets- eller effektdata som støtter at Foclivia kan byttes ut med andre monovalente H5N1-vaksiner.

Selv om det ikke finnes tilgjengelige data på bruk av Foclivia, har det blitt rapportert om tilfeller av kramper med og uten feber hos personer som har blitt vaksinert med Focetria, en H1N1-pandemivaksine med MF59.1 som adjuvans, som ligner Foclivia.

Flertallet av feberkrampene inntraff hos pediatriske personer. Noen tilfeller ble observert hos personer med kjent epilepsi. Man bør være særlig oppmerksom på barn som lider av epilepsi, og legen bør informere personene (eller foreldrene) om muligheten for å få kramper (se pkt. 4.8).

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, vaksinerings som en psykogen reaksjon på injeksjonen med nål. Dette kan være ledsaget av flere nevrologiske symptomer som forbigående synsforstyrrelse, parestesi og atonisk-kloniske lembevegelser under restitusjon. Det er viktig at det foreligger prosedyrer som hindrer skade som følge av besvimelser.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfri".

Kalium

Vaksinen inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfri".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Foclivia kan gis samtidig med sesonginfluensavaksine uten adjuvans, og immunisering bør utføres i separate ekstremiteter.

Det finnes ingen data når det gjelder administrasjon av Foclivia samtidig med andre vaksiner enn sesonginfluensavaksine uten adjuvans. Hvis det er indisert at en annen vaksine skal gis samtidig, må vaksinene gis på separate injeksjonssteder (i hver sin ekstremitet). Eventuelle bivirkninger kan bli forsterket.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede data fra kvinner som ble gravide under kliniske studier med Foclivia, eller lignende pandemiske vaksiner med MF59C.1, var ikke stilstrekkelig til å gi informasjon om vaksineassosiert risiko under graviditet.

Imidlertid er det beregnet at under H1N1-pandemien i 2009 ble mer enn 90 000 kvinner vaksinert under graviditet med Focetria (en H1N1-pandemivaksine som ligner Foclivia), som inneholder den samme mengden MF59C.1 som Foclivia. Spontanrapporterte bivirkninger etter markedsintroduksjon og en intervensjonsstudie indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av Focetria-eksponering på svangerskapsforløp. I tillegg viste to store observasjonsstudier utformet for å vurdere sikkerheten knyttet til Focetria-eksponering hos gravide ingen økning i forekomsten av svangerskapsdiabetes, preeklampsi, aborter, dødfødsel, lav fødselsvekt, prematur fødsel, dødsfall blant nyfødte og medfødte misdannelser blant nesten 10 000 vaksinerte gravide kvinner og deres avkom sammenlignet med ikke-vaksinerte kontrollpersoner.

Helsepersonell må vurdere fordelene og mulig risiko forbundet med å gi Foclivia-vaksinen til gravide kvinner, og det må tas hensyn til offisielle anbefalinger.

Amming

Det finnes ingen data for bruk av Foclivia under amming. Den potensielle fordelene for moren og risiko for barnet må vurderes før Foclivia gis.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om fertilitet hos mennesker. En studie hos hunnkaniner har ikke vist reproduksjons- eller utviklingstoksiske effekter av Foclivia (se pkt. 5.3). Mannlig fertilitet er ikke evaluert hos dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Foclivia har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av effektene nevnt under pkt 4.8 kan imidlertid gi forbigående påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten til H5N1-vaksine kombinert med MF59C.1-adjuvans (7,5 eller 15 mikrogram hemagglutinin, HA) som inneholdt enten A/turkey/Turkey/1/2005 eller A/Vietnam/1194/2004-stammen har blitt vurdert i ni kliniske forsøk av friske forsøkspersoner som omfattet flere enn 5055 voksne, eldre og barn. Det var 4041 voksne personer i alderen 18 til 60 år og 540 eldre personer fra 61 års alder. I den pediatrike populasjonen var det 214 personer i alderen 6 til 35 måneder, 167 personer i alderen 3 til 8 år og 93 personer i alderen 9 til 17 år.

Generell sikkerhetsprofil var lik på tvers av de voksne, eldre og pediatrike populasjonene.

Kliniske forsøk hos 383 personer som fikk vaksine med MF59C.1-adjuvans som inneholdt en H1N1-, H5N3- eller H9N2-stamme viste en lignende sikkerhetsprofil som H5N1-studiene.

Uavhengig av antigendose, antigenundertype og aldersgruppe var de fleste lokale og systemiske bivirkninger etter administrering kortvarige, oppsto kort tid etter vaksinerings og av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Det var på tvers av alle forsøkene en generell tendens mot færre rapporter av lokale bivirkninger etter den andre vaksinen, sammenlignet med den første.

Bivirkningstabell

Hos voksne i alderen 18 til 60 år var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (59 %), myalgi (34 %), hodepine (26 %), rødhet på injeksjonsstedet (24 %), fatigue (24 %), indurasjon på injeksjonsstedet (21 %), hevelse på injeksjonsstedet (15 %), frysninger (13 %) og sykdomsfølelse (13 %).

Hos eldre forsøkspersoner (≥ 61 år) var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (35 %), myalgi (24 %), rødhet på injeksjonsstedet (17 %), hodepine (16 %), frysninger (12 %), fatigue (10 %) og sykdomsfølelse (10 %).

Hos barn og ungdom i alderen 3 til 17 år var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (95 %), hodepine (61 %), myalgi (60 %), fatigue (41 %), rødhet på injeksjonsstedet (60 %), indurasjon på injeksjonsstedet (34 %), hevelse på injeksjonsstedet (34 %), sykdomsfølelse (32 %), kvalme (25 %), svetting (18 %), frysninger (19 %), diaré (18 %) og ekkymose på injeksjonsstedet (16 %).

Hos spedbarn og barn i alderen 6 til 35 måneder var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene rødhet på injeksjonsstedet (62 %), irritabilitet (57 %), ømhet (55 %), uvanlig gråting (48 %), søvnighet (45 %), indurasjon på injeksjonsstedet (38 %), hevelse på injeksjonsstedet (37 %), endring i spisevaner (36 %), diaré (34 %), feber (27 %), ekkymose på injeksjonsstedet (19 %), oppkast (10 %), svetting (10 %) og uvanlig svetting (10 %).

Bivirkningene forsøkspersonene ble spurt om og ikke spurt om, rapportert etter hvilken som helst vaksinedose (dvs. første, andre eller booster) på tvers av personenes alder, er listet opp etter følgende MedDRA frekvenskonvensjon og organklasser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); Svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

MedDRA Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Forstyrrelser i immunsytemet				Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Endring i spisevaner ¹	Manglende appetitt		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ² , diaré ² , oppkast ²			
Hud- og underhudssykdommer	Svette ² , uvanlig svette ¹		Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hevelse på injeksjonsstedet, ømhets på injeksjonsstedet ¹ , smerter på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet, ekchymose på injeksjonsstedet ² , fatigue, frysninger/skjelving, sykdomsfølelse, søvnighet ¹ , irritabilitet ¹ , uvanlig gråting ¹ , feber ³	Blødning på injeksjonsstedet		

¹ Rapportert kun hos pediatriske forsøkspersoner i alderen 6–35 måneder

² Rapportert som Vanlig hos voksne (18–60 år) og eldre (≥ 61 år)

³ Rapportert som Svært vanlig kun hos pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 måneder til 8 år. Rapportert som Vanlig hos ungdom og voksne i alderen 9–60 år og Mindre vanlig hos eldre (≥ 61 år)

De fleste av disse reaksjonene forsvinner vanligvis i løpet av 3 dager uten behandling.

Kliniske forsøk av spesielle populasjoner

Bivirkninger har blitt evaluert i to kliniske forsøk, V87_25 og V87_26, med voksne (18–60 år) og eldre (≥ 61 år) personer som var enten friske eller hadde underliggende medisinske tilstander eller immunsuppressive tilstander.

I forsøk V87_25 og V87_26 sammenfalt sikkerheten av H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friske voksne og eldre forsøkspersoner med eksisterende sikkerhetsdata fra tidligere kliniske forsøk.

Imidlertid ble det rapportert noe høyere forekomst av kvalme (13,0 %) hos immunkompromiterte personer i alderen 18 til 60 år. I tillegg ble det rapportert høyere forekomst av artralgi (opptil 23,3 %) hos både voksne og eldre forsøkspersoner som var immunkompromiterte eller hadde underliggende medisinske tilstander.

Av bivirkninger forsøkspersonene ble spurt om ble følgende samlet inn i disse to forsøkene og rapportert med følgende frekvenser på tvers av alle forsøkspersoner som mottok H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, uavhengig av alder eller helsestatus: diaré (opptil 11,9 %), manglende appetitt (opptil 10,9 %) og oppkast (opptil 1,7 %). I begge forsøkene rapporterte personer med underliggende medisinske og immunsuppressive tilstander en høyere frekvens av diaré, manglende appetitt og oppkast, sammenlignet med friske personer (uavhengig av alder).

Overvåking etter markedsintroduksjon

Det foreligger ingen erfaring etter markedsføring for Foclivia.

I tillegg til bivirkningene listet opp fra kliniske studier, ble følgende bivirkninger rapportert fra overvåking etter markedsføring av H1N1v Focetria-vaksine (godkjent til bruk fra 6 måneders alder ved 2009-influenzapandemien, inneholder samme MF59-adjuvans og er tilvirket med samme prosess som Foclivia).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Lymfadenopati.

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske reaksjoner, anafylaksi, inkludert dyspné, bronkospasme, larynksødem, som i sjeldne tilfeller fører til sjokk.

Nevrologiske sykdommer

Svimmelhet, søvnighet, synkope, presynkope, nevralgi, parestesi, kramper og nevritt.

Hjertesykdommer

Palpitasjon, takykardi.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Hoste.

Gastrointestinale sykdommer

Magesmerter.

Hud- og underhudssykdommer

Generaliserte hudreaksjoner, inklusive pruritus eller ikke-spesifikt utslett, angioødem.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Muskelsvakhet, smerter i ekstremitetene.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Asteni.

Følgende bivirkninger ble i tillegg rapportert fra overvåking etter markedsføring med trivalente vaksiner uten adjuvans mot sesonginfluenza for alle aldersgrupper og en trivalent sesonginfluenzavaksine med subenheter med MF59-adjuvans som er godkjent for bruk hos eldre pasienter på 65 år og oppover:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Trombocytopeni (i enkelte tilfeller kan blodplattetall reversibelt være under 5000/mm³).

Nevrologiske sykdommer

Nevrologiske sykdommer som encefalomyelitt og Guillain Barré-syndrom.

Karsykdommer

Vaskulitt som kan være forbundet med forbigående påvirkning på nyrene.

Hud- og underhudssykdommer

Erythema multiforme.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Utbredt hevelse som varer i over én uke i ekstremiteten der vaksinen ble injisert, cellulitt-aktig reaksjon på administrasjonsstedet (noen tilfeller av hevelse, smerter og rødhet som brer seg lenger utover enn 10 cm og varer i over én uke).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Influensavaksine, ATC-kode: J07BB02

Klinisk effekt og sikkerhet

Pandemiske beredskapsvaksiner inneholder influensaantigener som er forskjellige fra antigenene i influensavirusene som sirkulerer. Disse antigenene kan betraktes som "nye" antigener og simulerer en situasjon der målpopulasjonen for vaksinasjonen er immunologisk naiv. Data som innhentes med en pandemisk beredskapsvaksine, støtter en vaksinasjonsstrategi som sannsynligvis blir brukt for pandemivaksinen. Data angående klinisk effekt og sikkerhet som innhentes med pandemiske beredskapsvaksiner, er relevante for pandemivaksiner.

Immunrespons til H5N1-vaksine kombinert med MF59C.1-adjuvans som inneholder A/Vietnam/1194/2004 eller A/turkey/Turkey/1/2005-stamme.

Voksne (18–60 år)

Et klinisk fase II-forsøk (V87P1) ble utført med H5N1 MF95C.1-adjuvansert vaksine som inneholdt A/Vietnam/1194/2004 hos 312 friske voksne. To doser vaksine som inneholdt 7,5 mikrogram hemagglutinin (HA)/dose ble gitt med tre ukers mellomrom til 156 friske voksne. Immunogenitet ble evaluert hos 149 forsøkspersoner.

I et klinisk fase III-forsøk (V87P13) ble det inkludert 2693 voksne forsøkspersoner og 2566 fikk to doser H5N1 MF59C.1-adjuvansert vaksine som inneholdt A/Vietnam/1194/2004, 7,5 mikrogram HA/dose, gitt med tre ukers mellomrom. Immunogenitetsresultater er vurdert hos en undergruppe (N = 197) av forsøkspersonene.

I et tredje klinisk forsøk (V87P11) mottok 194 voksne personer to doser H5N1 MF59C.1-adjuvansert vaksine som inneholdt A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogram HA/dose som ble administrert med tre ukers mellomrom. Immunogenitet ble vurdert hos 182 personer.

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistoff mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og for H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos de voksne målt ved SRH-test (Single Radial Haemolysis) var som følger:

Anti-HA-antistoff (SRH)	Forsøk V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 149	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 197	Forsøk V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dager etter andre dose N = 182
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Anti-HA-antistoff (SRH)	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 69	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 128	–
Serologisk status ved baseline	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	–
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	–
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	–
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	–

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal > 4 mm²)

*** ratio for geometriske gjennomsnitt (GMR) for SRH

MN-resultatene (mikronøytralisering) mot A/Vietnam/1194/2004 (forsøk V87P1 og V87P13) viser prosentvis serologisk beskyttelse og serologisk konvertering på henholdsvis mellom 67 % (60–74) til 85 % (78–90) og 65 % (58–72) til 83 % (77–89). Immunresponsen mot vaksinen vurdert etter MN-test, er i samme område som resultatene med SRH.

I forsøk V87P11 indikerer MN-resultater mot homolog A/turkey/Turkey/1/2005 en prosentvis serologisk beskyttelse- og en prosentvis serologisk konvertering på henholdsvis 85 % (79–90) og 93 % (89–96). Immunrespons ved vaksinasjon vurdert ved MN-analyse, er i tråd med resultatene oppnådd med SRH.

Antistoffenes varighet hos denne populasjonen etter primærvaksinasjonen ble vurdert med HI (hemagglutinasjonshemming)-, SRH- og MN-tester. Sammenliknet med oppnådde nivåer av antistoffer ved dag 43 etter endt primærvaksinasjon var antistoffnivåene ved dag 202 redusert med mellom 1/5 og 1/2 fra tidligere nivåer.

Eldre (≥ 61 år)

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serologisk konverteringsfaktor*** for anti-HA-antistoff mot H5N1 MF59C.1-adjuvansert vaksine (A/Vietnam/1194/2004 og A/turkey/Turkey/1/2005) hos forsøkspersoner 61 år og eldre (få av forsøkspersonene var over 70 år gamle; N = 123), målt av SRH-tester vurdert i to kliniske forsøk, var som følger:

Anti-HA-antistoff (SRH)	Forsøk V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 84 ^a	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 210 ^b	Forsøk V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dager etter andre dose N = 132 ^c
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-antistoff (SRH)	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 66	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 143
Serologisk status ved baseline	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

a. Alder 62–88 år; b Alder 61–89 år, c Alder 61–89 år

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR for SRH

MN-resultatene mot A/Vietnam/1194/2004 (forsøk V87P1 og V87P13) viser prosentvis serologisk beskyttelse og serologisk konvertering på henholdsvis mellom 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). I likhet med SRH-resultatene viste MN-resultatene en sterk immunrespons etter fullføring av primærvaksinasjonen hos populasjonen med eldre forsøkspersoner.

I forsøk V87P11 indikerer MN-resultater mot homolog A/turkey/Turkey/1/2005 en prosentvis serologisk beskyttelse- og en prosentvis serologisk konvertering på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons ved vaksinasjon vurdert ved MN-analyse, er i tråd med resultatene oppnådd med SRH.

Antistoffenes varighet hos denne populasjonen etter primærvaksinasjonen, vurdert etter HI-, SRH- og MN-tester, ble redusert til mellom 1/2 og 1/5 etter dag 202, sammenliknet med resultatene fra HI-, SRH- og MN-testene som ble utført etter fullføring av de primære vaksinasjonene på dag 43. Opptil 50 % (N = 33) av eldre forsøkspersoner i alderen 62 til 88 år som ble immunisert med H5N1 MF59C.1-adjuvansert vaksine som inneholdt A/Vietnam/1194/2004 i forsøk V87P1, hadde serologisk beskyttelse etter seks måneder.

En tredje (boosterdose) dose med H5N1-vaksine i kombinasjon med MF59C.1 ble administrert 6 måneder etter primærvaksinasjonen. Resultatene vises etter SRH.

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serologisk konverteringsfaktor*** for anti-HA-antistoff mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos voksne, målt ved SRH-test, var som følger:

	Forsøk V87P1, voksne A/Vietnam/1194/2004 boosterdose etter andre dose	Forsøk V87P2, voksne A/Vietnam/1194/2004 boosterdose etter andre dose	Forsøk V87P1, eldre A/Vietnam/1194/2004 boosterdose etter andre dose
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR for SRH

• Underbyggende data for voksne og eldre populasjoner

I to dosebestemmende studier fikk 80 voksne en pandemisk beredskapsvaksine (H5N3 eller H9N2) med adjuvans. To doser av vaksinen med stammen H5N3 (A/Duck/Singapore/97) i tre forskjellige doseringer (7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dose) ble administrert med tre ukers intervall.

Serumprøver ble testet mot opprinnelig H5N3 og en rekke isolater av H5N1.

Serologisk respons målt med SRH-testen viste at 100 % av forsøkspersonene oppnådde serologisk beskyttelse og 100 % serokonverterte etter to 7,5 mikrogram injeksjoner. Det ble også registrert at vaksinen med adjuvans induserte antistoffer som kryssbeskyttet mot H5N1-stammene som ble isolert i 2003 og 2004 hvor det har vært en viss antigen drift sammenlignet med de opprinnelige stammene.

To doser av vaksinen som inneholdt stammen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i fire forskjellige doseringer (3,75; 7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dose) ble administrert med fire ukers intervall. Serologisk respons målt med HI-testen viste at 92 % av forsøkspersonene oppnådde serologisk beskyttelse og 75 % serokonverterte etter to 7,5 mikrogram injeksjoner.

Kryssreaktivitet

Kryssreaktiv immunrespons indusert med H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mot A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Voksne (18–60 år)

En viss heterolog immunrespons mot A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23, gren 2.2.1) og A/Indonesia/5/2005 (gren 2.1) ble påvist både etter den andre og tredje vaksinasjon, noe som indikerer kryssreaktivitet mellom clade-1-vaksine og clade-2-stammer.

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serologisk konverteringsfaktor*** for anti-HA-antistoffer mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 etter andre dose til voksne 18-60 år, målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

	Anti-HA-antistoff	Forsøk V87P1 A/Vietnam/11 94/2004 21 dager etter 2. dose N = 70	Forsøk V87P12 A/Vietnam/11 94/2004 21 dager etter 2. dose N = 60	Forsøk V87P3 A/Vietnam/11 94/2004 21 dager etter 2. dose N = 30	Forsøk V87P13 A/Vietnam/11 94/2004 21 dager etter 2. dose N = 197
SRH	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	Ikke relevant†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	Ikke relevant†	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	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)°	Ikke relevant†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)°°	Ikke relevant†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH- areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal > 4 mm²)

*** GMR for SRH

† For V87P1: baseline ikke testet

° målt med HI-analyse ≥ 40

°° GMR for HI

MN-resultater for de kliniske forsøkene V87P12, V87P3 og V87P13 i tabellen ovenfor viste en prosentvis serologisk beskyttelse og prosentvis serologisk konvertering mot A/turkey/Turkey/2005 fra henholdsvis 10 % (2-27) til 39 % (32-46) og 10 % (2-27) til 36 % (29-43). MN-resultater viste en GMR mot A/turkey/Turkey/2005 fra 1,59 til 2,95.

Eldre (≥ 61 år)

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering* og serologisk konverteringsfaktor** for anti-HA-antistoffer mot H5N1 A/turkey/Turkey/05 etter andre dose til eldre forsøkspersoner ≥ 61 år, målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

	Anti-HA-antistoff	Forsøk V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N = 37	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N = 207
SRH	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)*	Ikke relevant***	48 % (41-55)

	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)**	Ikke relevant***	1,74 (1,57-1,94)
		N = 36	N = 208
HI	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)°	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)°	Ikke relevant***	19 % (14-25)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)°°	Ikke relevant***	1,79 (1,56-2,06)

* målt med SRH-analyse $\geq 25 \text{ mm}^2$

** ratio for geometriske gjennomsnitt av SRH

° målt med HI-analyse ≥ 40

°° ratio for geometriske gjennomsnitt av HI

*** For V87P1: baseline ikke testet

MN-resultater for de kliniske forsøkene i tabellen ovenfor viste en prosentvis serologisk beskyttelse mot A/turkey/Turkey/05 fra 11 % (3-25) (forsøk V87P1) til 30 % (24-37) (forsøk V87P13) og en prosentvis serologisk konvertering på 25 % (19-31) for forsøk V87P13. MN-resultater for forsøk V87P13 viste en GMR mot A/turkey/Turkey/05 på 2,01 (1,78–2,26).

Kryssreaktiv immunrespons induisert med H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mot H5N1 A/Indonesia/5/2005 og H5N1 A/Vietnam/1194/2004

Heterolog immunrespons mot A/Indonesia/5/2005 (gren 2.1) ble påvist i forsøk V87P11 etter andre vaksinasjon, noe som indikerer kryssreaktivitet av clade-2.2.1-vaksine mot clade-2.1-stammer.

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serologisk konverteringsfaktor*** for anti-HA antistoffer til H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 etter andre dose for voksne (18-60 år) og eldre (> 61 år), målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

Anti-HA antistoff		V87P11 voksne (18-60 år) N = 182		V87P11 eldre (> 61 -89 år) ^a N = 132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serologisk konverteringsfaktor (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	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)°	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serologisk konverteringsfaktor (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 faktisk aldersområde for rekruttert populasjon

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR for SRH

° målt ved HI-analyse ≥ 40

°° GMR for HI

MN-resultater for A/Indonesia/5/2005 viste en prosentvis serologisk beskyttelse på 38 % (31-45) hos voksne (18-60 år) og 14 % (8-20) hos eldre (≥ 61 år); en prosentvis serologisk konvertering på 58 %

(50-65) hos voksne og 30 % (23-38) hos eldre og til slutt en GMR på 4,67 (3,95 til 5,56) hos voksne og 2,19 (1,86 til 2,58) hos eldre.

MN-resultater for A/Vietnam/1194/2004 viste en prosentvis serologisk beskyttelse på 10 % (6-16) hos voksne (18-60 år) og 6 % (3-11) hos eldre (≥ 61 år); en prosentvis serologisk konvertering på 19 % (13-25) hos voksne og 7 % (4-13) hos eldre og til slutt en GMR på 1,86 (1,63 til 2,12) hos voksne og 1,33 (1,17-1,51) hos eldre.

Booster immunminne på lang sikt:

En enkel vaksinerings med H5N1 MF59C.1-adjuvansert A/Vietnam/1194/2004-vaksine induerte en høy og rask serologisk respons hos personer som 6 til 8 år tidligere hadde fått to doser av en annen vaksine, som har samme formulering, men bruker stammen H5N3.

I et fase I klinisk forsøk (V87P3) fikk voksne forsøkspersoner (18 til 65 år) som 6 til 8 år tidligere hadde fått 2 doser H5N3-vaksine /A/Duck/Singapore/97 med MF59-adjuvans, 2 booster doser med H5N1 MF59C.1-adjuvansert A/Vietnam/1194/2004-vaksine. SRH-resultatene etter første dose, som tilsvarer prepandemisk priming pluss en enkel heterolog booster dose, viste prosentvis serologisk beskyttelse- og prosentvis serologisk konvertering på 100 % (74-100) og en 18 gangers økning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaksineprogrammer:

I et klinisk forsøk som evaluerte 4 forskjellige vaksineprogrammer hos 240 personer i alderen 18 til 60 år, hvor andre dose ble gitt etter enten 1, 2, 3 eller 6 uker etter første dose med H5N1 MF59C.1-adjuvansert A/Vietnam/1194/2004-vaksine, oppnådde alle vaksineprogrammene 3 uker etter andre vaksinasjon høye antistoffnivåer, som evaluert ved SRH. SRH-prosentvis serologisk beskyttelse lå mellom 86 % og 98 %, prosentvis serologisk konvertering lå mellom 64 % og 90 %, og GMR lå mellom 2,92 og 4,57. Størrelsen på immunresponsen var lavere i gruppen som fikk andre dose 1 uke senere og høyere i gruppene med lengre intervaller.

Forsøkspersoner med underliggende medisinske eller immunsuppressive tilstander:

Immunogenitet overfor H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos voksne (18 til 60 år) og eldre (≥ 61 år) forsøkspersoner med underliggende medisinske tilstander (V87_25) eller immunsuppressive tilstander (hovedsakelig hiv-smittede personer) (V87_26) sammenlignet med friske voksne (18-60 år) og eldre (≥ 61 år), ble evaluert i to randomiserte, fase III, kontrollerte kliniske forsøk (med en sesongmessig trivalent inaktivert influensavaksine med subenheter med MF59-adjuvans, godkjent for bruk hos forsøkspersoner på 65 år og oppover, som komparativ vaksine). I forsøkene V87-25 og V87_26 var henholdsvis 96 og 67 forsøkspersoner over 70 år. I begge forsøkene ble immunogenitet overfor H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 vist ved HI-, SRH- og MN-analyser etter både første og andre dose.

Geometrisk gjennomsnittareal*, Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering* og serologisk konverteringsfaktor** for anti-HA-antistoff overfor H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved SRH-analyser 21 dager etter administrering av andre dose var som følger:

Forsøk V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Eldre (61-84 år) ^a	Eldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistoff (SRH)	Medisinske tilstander N = 140	Friske N = 57	Medisinske tilstander N = 143	Friske N = 57
Geometrisk gjennomsnittareal (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)

Prosentvis serologisk beskyttelse (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)
Prosentvis serologisk konvertering (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)
Serologisk konverteringsfaktor (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)
Forsøk V87_26				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Eldre (61-84 år) ^a	Eldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistoff (SRH)	Immun-kompromiterte N = 143	Friske N = 57	Immun-kompromiterte N = 139	Friske N = 62
Geometrisk gjennomsnittsareal (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)
Prosentvis serologisk beskyttelse (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)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serologisk konverteringsfaktor (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 faktisk aldersområde for rekruttert populasjon

* målt ved SRH-analyse prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal ≥ 25 mm² prosentvis serologisk konvertering: SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøkspersoner med baseline SRH-areal ≤ 4 mm² eller en økning på minst 50 % i SRH-areal for forsøkspersoner med > 4 mm².

** ratio for geometriske gjennomsnitt for SRH

HI-resultater for de to kliniske forsøkene viste lavere verdier enn de som ble rapportert i tidligere forsøk. Prosentvis serologisk konvertering overfor homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå mellom 37,50 % og 43,10 % hos friske voksne, og mellom 19,18 % og 26,47 % hos voksne med henholdsvis immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander; prosentvis serologisk konvertering lå mellom 21,43 % og 30,65 % hos friske eldre, og mellom 24,49 % og 27,86 % hos eldre med immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander. Lignende trender ble observert for prosentvis serologisk beskyttelse i begge forsøkene.

MN-resultater overfor homolog A/turkey/Turkey/1/2005 indikerer en prosentvis serologisk konvertering på 66,67 % hos friske voksne, og lå mellom 33,57 % og 54,14 % hos voksne med henholdsvis immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander; prosentvis serologisk konvertering lå mellom 24,39 % og 29,03 % hos friske eldre, og mellom 31,65 % og 39,42 % hos eldre med immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander. Lignende trender ble observert for prosentvis serologisk beskyttelse i begge forsøkene.

I begge forsøkene, V87_25 og V87_26, antyder de lavere antistoffnivåene (målt ved HI-, SRH- og MN-analyser) og reduserte prosentvis serologisk beskyttelse hos voksne og eldre (≥ 61 år) forsøkspersoner med underliggende medisinske eller immunsuppressive tilstander, at H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 muligvis ikke gir det samme beskyttelsesnivået mot A/H5N1-stammen sammenlignet med friske voksne (se pkt. 4.4). Disse forsøkene ga begrensede data om immunogenitet hos forsøkspersoner med underliggende medisinske (spesielt nedsatt nyrefunksjon og perifer kardiovaskulær sykdom) og immunsuppressive tilstander (spesielt transplantatmottakere og pasienter som undergår kreftbehandling). I disse forsøkene ble det også målt lavere antistoffnivåer og reduserte prosentvis serologisk beskyttelse overfor homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friske eldre, sammenlignet med friske voksne, til tross for at tidligere forsøk viste induksjon av tilstrekkelig immunogenitetsrespons overfor H5N1-stammer (se over for informasjon vedrørende eldre).

Pediatrisk populasjon

Immunogenitet overfor aH5N1 i den pediatriske populasjonen ble evaluert i studie V87P6 og V87_30.

Studie V87P6 ble utført hos 471 barn i alderen 6 måneder til 17 år av virkningen av en H5N1 /AVietnam/1194/2004-vaksine kombinert med MF59C.1 som adjuvans. To doser med 7,5 mikrogram ble administrert med tre ukers mellomrom, og en tredje dose 12 måneder etter første dose. Etter tre uker fra den andre vaksinasjonen (dag 43) oppnådde alle aldersgrupper (dvs. 6 til 35 måneder, 3 til 8 år og 9 til 17 år) høye nivåer av antistoffer mot A/Vietnam/1194/2004, målt med SRH- og HI-tester som vist nedenfor.

		Barn (6 til 35 måneder)	Barn (3 til 8 år)	Ungdom (9 til 17 år)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)* Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)** Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)° Dag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)°° Dag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI) Dag 43 til dag 1°°°	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Serologisk beskyttelse definert som HI-titer $\geq 1:40$

** Serologisk konvertering definert som ikke påvisbar titer til $\geq 1:40$, eller 4 ganger økning fra påvisbar titer på dag 1

*** Ratio for geometriske gjennomsnitt for HI

° Serologisk beskyttelse: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serologisk konvertering definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (dag 1 SRH-område $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Ratio for geometriske gjennomsnitt for SRH

MN-resultatene mot A/Vietnam/1194/2004 viser en prosentvis serologisk beskyttelse på 99 % (95 % CI: 94-100), en prosentvis serologisk konvertering på mellom 97 % (95 % CI: 91-99) og 99 % (95 % CI: 96-100) og GMR på mellom 29 (95 % CI: 25-35) og 50 (95 % CI: 44-58).

Studie V87_30 var en randomisert, observatørblindet multisenterstudie som evaluerte immunogenitet av seks formuleringer av H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59-adjuvans. I denne studien ble 420 pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 måneder til 8 år fordelt på to alderskohorter: 6 til 35 måneder (N = 210) og 3 til 8 år (N = 210).

Vaksinen ble gitt som to separate injeksjoner med 3 ukers mellomrom. Antistoffnivåer mot A/turkey/Turkey/1/2005 ble målt med HI- og MN-tester tre uker etter den andre vaksinasjonen (dag 43). Immunologisk respons for den godkjente formuleringen (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dose) og studieformuleringen med halparten av antigeninnholdet (3,75 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dose) er presentert nedenfor.

Formulering		7,5 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans		3,75 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans	
Aldersgrupper		6 til 35 måneder	3 til 8 år	6 til 35 måneder	3 til 8 år
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)* Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)** Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til dag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% med titer $\geq 1:40$ (95 % CI) Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)** Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Serologisk beskyttelse definert som HI-titer $\geq 1:40$

** Serologisk konvertering definert som ikke påvisbar titer til $\geq 1:40$, eller 4 ganger økning fra påvisbar titer på dag 1

*** Ratio for geometriske gjennomsnitt

Immunogenitetsresultater for Focetria aH1N1v (forsøk V111_03):

Prosentvis serologisk beskyttelse og serologisk konverteringsfaktor målt med HI-test og serologisk konverteringsfaktor uttrykt som geometriske gjennomsnittsfaktorer av HI for anti-HA-antistoffer mot H1N1v etter administrering av én og to doser på 7,5 mikrogram Focetria ble evaluert hos 70 barn og ungdom (9 til 17 år), 60 barn (3 til 8 år), 58 barn (12 til 35 måneder) og 49 spedbarn (6 til 11 måneder). Immunogenitetskriteriene som CHMP har angitt for voksne (18 til 60 år), ble oppfylt både etter første og andre dose hos aldersgruppene nevnt ovenfor (både i den samlede populasjonen og i undergruppen seronegative ved baseline).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Foclivia i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved aktiv immunisering mot undertypen av H5N1 influensa A-virus (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Foclivia har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet av vitenskapelige grunner. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for Foclivia og sesonginfluensavaksine som inneholder MF59C.1 som adjuvans, indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet (i hele ammeperioden).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Kaliumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Dinatriumfosfatdihydrat
Magnesiumkloridheksahydrat
Kalsiumkloriddihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

Se pkt. 2 angående adjuvansen.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

1 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Vaksinen skal kastes hvis den har vært frosset. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml i ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp (brombutylgummi). Pakninger med 1 og 10 stk. med eller uten kanyle. Sprøyter uten kanyle har et luerlåssystem. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ristes forsiktig før bruk.

Etter risting skal Foclivia se ut som en melkehvit suspensjon.

Vaksinen skal inspiseres visuelt før administrasjon. Ved eventuelle partikler og/eller unormalt utseende skal vaksinen kastes.

Når det brukes en ferdigfylt sprøyte uten kanyle, som leveres med et luerlåssystem, fjernes hetten fra sprøytespissen ved å skru mot urviseren. Når hetten er fjernet fra spissen festes det en egnet kanyle på prøyten ved å skru med urviseren til den låses. Når kanylen er låst fast, fjernes kanyleheten og vaksinen administreres.

Ikke anvendt vaksine samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. oktober 2009
Dato for siste fornyelse: 27. juni 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Foclivia injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosebeholder
Vaksine mot pandemisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Influenzavirus-overflateantigener (hemagglutinin og nevraminidase)* av følgende stamme:

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

* dyrket i befruktede egg fra friske høner

** uttrykt som mikrogram hemagglutinin

Adjuvansen MF59C.1 inneholder:

Squalen	9,75 milligram
Polysorbat 80	1,175 milligram
Sorbitantrioléat	1,175 milligram
Natriumsitrat	0,66 milligram
Sitronsyre	0,04 milligram

Hjelpestoffer:

Tiomersal	0,05 milligram
-----------	----------------

Dette er en flerdosebeholder. Se pkt. 6.5 for antallet doser per hetteglass.

Vaksinen er i samsvar med WHO's anbefaling og EUs bestemmelse for pandemien.

Foclivia kan inneholde rester av egg og kyllingproteiner, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid som brukes i produksjonsprosessen (se pkt. 4.3).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.
Melkehvit væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot influensa ved en offisielt erklært pandemisituasjon.
Foclivia skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer fra 6 måneders alder: Gi to doser (hver på 0,5 ml) med minst 3 ukers mellomrom.

Det finnes foreløpig begrensede data vedrørende en tredje dose (boosterdose) tildelt 6 måneder etter den innledende dosen (se pkt. 4.8 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 6 måneder.

Administrasjonsmåte

Vaksinen administreres ved intramuskulær injeksjon, fortrinnsvis i den anterolaterale delen av låret hos spedbarn eller i deltamuskelregionen i overarmen hos eldre personer.

4.3 Kontraindikasjoner

Tidligere anafylaktisk (dvs. livstruende) reaksjon på én eller flere av bestanddelene eller sporrester (egg, hønseprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid) i denne vaksinen.

I en pandemisituasjon kan det likevel være riktig å gi denne vaksinen til personer med en anamnese med anafylaksi som definert ovenfor, forutsatt at gjenopplivingsutstyr er umiddelbart tilgjengelig i tilfelle behov. Se pkt. 4.4.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Forsiktighet må utvises ved administrasjon av denne vaksinen til personer med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 og overfor sporrester (egg, hønseprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrokortison og cetyltrimetylammoniumbromid).

Som med alle vaksiner som injiseres, bør medisinsk behandling og overvåking alltid være tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon skulle oppstå etter vaksinerings.

Hvis pandemisituasjonen tillater det, bør vaksinasjon utsettes hos pasienter med febersykdom til feberen er borte.

Immunkompromitterte personer

Immunkompromitterte personer, om dette skyldes bruk av immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, hiv-infeksjon eller andre årsaker, kan ha redusert immunrespons på aktiv immunisering.

Vaksinen skal ikke under noen omstendigheter settes intravaskulært eller intradermalt. Det finnes ingen data for bruk av Foclivia gitt via subkutan administrasjon. Helsepersonell må vurdere fordeler og potensiell risiko ved å sette vaksinen hos individer med trombocytopeni eller noen blødningforstyrrelse som gjør at intramuskulær injeksjon er kontraindisert, med mindre potensiell fordel er større enn risikoen for blødninger.

Beskyttelse mot influensa

Det er ikke etablert noe immunkorrelat for beskyttelse mot influensa A (H5N1).

Det er ikke sikkert at alle vaksinemottakere får en beskyttende immunrespons.

Noe kryssreaktiv immunrespons ble observert mot H5N1-virus som tilhører andre clader enn vaksinstammen. Imidlertid er graden av beskyttelse som kan oppnås med H5N1-stammer fra andre clader ukjent (se pkt. 5.1).

Det finnes ikke noen sikkerhets-, immunogenitets- eller effektdata som støtter at Foclivia kan byttes ut med andre monovalente H5N1-vaksiner.

Selv om det ikke finnes tilgjengelige data på bruk av Foclivia, har det blitt rapportert om tilfeller av kramper med og uten feber hos personer som har blitt vaksinert med Focetria, en H1N1-pandemivaksine med MF59.1 som adjuvans, som ligner Foclivia.

Flertallet av feberkrampene inntraff hos pediatriske personer. Noen tilfeller ble observert hos personer med kjent epilepsi. Man bør være særlig oppmerksom på barn som lider av epilepsi, og legen bør informere personene (eller foreldrene) om muligheten for å få kramper (se pkt. 4.8).

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, vaksinering som en psykogen reaksjon på injeksjonen med nål. Dette kan være ledsaget av flere nevrologiske symptomer som forbigående synsforstyrrelse, parestesi og atonisk-kloniske lembevegelser under restitusjon. Det er viktig at det foreligger prosedyrer som hindrer skade som følge av besvimelser.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfri".

Kalium

Vaksinen inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfri".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Foclivia kan gis samtidig med sesonginfluensavaksine uten adjuvans, og immunisering bør utføres i separate ekstremiteter.

Det finnes ingen data når det gjelder administrasjon av Foclivia samtidig med andre vaksiner enn sesonginfluensavaksine uten adjuvans. Hvis det er indisert at en annen vaksine skal gis samtidig, må vaksinene gis på separate injeksjonssteder (i hver sin ekstremitet). Eventuelle bivirkninger kan bli forsterket.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Begrensede data fra kvinner som ble gravide under kliniske studier med Foclivia, eller lignende pandemiske vaksiner med MF59C.1, var ikke stilstrekkelig til å gi informasjon om vaksineassosiert risiko under graviditet.

Imidlertid er det beregnet at under H1N1-pandemien i 2009 ble mer enn 90 000 kvinner vaksinert under graviditet med Focetria (en H1N1-pandemivaksine som ligner Foclivia), som inneholder den samme mengden MF59C.1 som Foclivia. Spontanrapporterte bivirkninger etter markedsintroduksjon og en intervensjonsstudie indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av Focetria-eksponering på svangerskapsforløp. I tillegg viste to store observasjonsstudier utformet for å vurdere sikkerheten knyttet til Focetria-eksponering hos gravide ingen økning i forekomsten av svangerskapsdiabetes, preeklampsi, aborter, dødfødsel, lav fødselsvekt, prematur fødsel, dødsfall blant nyfødte og medfødte misdannelser blant nesten 10 000 vaksinerte gravide kvinner og deres avkom sammenlignet med ikke-vaksinerte kontrollpersoner.

Helsepersonell må vurdere fordelene og mulig risiko forbundet med å gi Foclivia-vaksinen til gravide kvinner, og det må tas hensyn til offisielle anbefalinger.

Amming

Det finnes ingen data for bruk av Foclivia under amming. Den potensielle fordelene for moren og risiko for barnet må vurderes før Foclivia gis.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om fertilitet hos mennesker. En studie hos hunnkaniner har ikke vist reproduksjons- eller utviklingstoksiske effekter av Foclivia (se pkt. 5.3). Mannlig fertilitet er ikke evaluert hos dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Foclivia har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av effektene nevnt under pkt 4.8 kan imidlertid gi forbigående påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten til H5N1-vaksine kombinert med MF59C.1-adjuvans (7,5 eller 15 mikrogram hemagglutinin, HA) som inneholdt enten A/turkey/Turkey/1/2005 eller A/Vietnam/1194/2004-stammen har blitt vurdert i ni kliniske forsøk av friske forsøkspersoner som omfattet flere enn 5055 voksne, eldre og barn. Det var 4041 voksne personer i alderen 18 til 60 år og 540 eldre personer fra 61 års alder. I den pediatrike populasjonen var det 214 personer i alderen 6 til 35 måneder, 167 personer i alderen 3 til 8 år og 93 personer i alderen 9 til 17 år.

Generell sikkerhetsprofil var lik på tvers av de voksne, eldre og pediatrike populasjonene.

Kliniske forsøk hos 383 personer som fikk vaksine med MF59C.1-adjuvans som inneholdt en H1N1-, H5N3- eller H9N2-stamme viste en lignende sikkerhetsprofil som H5N1-studiene.

Uavhengig av antigendose, antigenundertype og aldersgruppe var de fleste lokale og systemiske bivirkninger etter administrering kortvarige, oppsto kort tid etter vaksinerings og av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Det var på tvers av alle forsøkene en generell tendens mot færre rapporter av lokale bivirkninger etter den andre vaksinen, sammenlignet med den første.

Bivirkningstabell

Hos voksne i alderen 18 til 60 år var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (59 %), myalgi (34 %), hodepine (26 %), rødhet på injeksjonsstedet (24 %), fatigue (24 %), indurasjon på injeksjonsstedet (21 %), hevelse på injeksjonsstedet (15 %), frysninger (13 %) og sykdomsfølelse (13 %).

Hos eldre forsøkspersoner (≥ 61 år) var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (35 %), myalgi (24 %), rødhet på injeksjonsstedet (17 %), hodepine (16 %), frysninger (12 %), fatigue (10 %) og sykdomsfølelse (10 %).

Hos barn og ungdom i alderen 3 til 17 år var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (95 %), hodepine (61 %), myalgi (60 %), fatigue (41 %), rødhet på injeksjonsstedet (60 %), indurasjon på injeksjonsstedet (34 %), hevelse på injeksjonsstedet (34 %), sykdomsfølelse (32 %), kvalme (25 %), svetting (18 %), frysninger (19 %), diaré (18 %) og ekkymose på injeksjonsstedet (16 %).

Hos spedbarn og barn i alderen 6 til 35 måneder var de hyppigst rapporterte ($\geq 10\%$) bivirkningene rødhet på injeksjonsstedet (62 %), irritabilitet (57 %), ømhet (55 %), uvanlig gråting (48 %), søvnighet (45 %), indurasjon på injeksjonsstedet (38 %), hevelse på injeksjonsstedet (37 %), endring i spisevaner (36 %), diaré (34 %), feber (27 %), ekkymose på injeksjonsstedet (19 %), oppkast (10 %), svetting (10 %) og uvanlig svetting (10 %).

Bivirkningene forsøkspersonene ble spurt om og ikke spurt om, rapportert etter hvilken som helst vaksinedose (dvs. første, andre eller booster) på tvers av personenes alder, er listet opp etter følgende MedDRA frekvenskonvensjon og organklasser-system:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

MedDRA Organklasser-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1\ 000)
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Endring i spisevaner ¹	Manglende appetitt		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ² , diaré ² , oppkast ²			
Hud- og underhudssykdommer	Svette ² , uvanlig svette ¹		Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hevelse på injeksjonsstedet, ømhet på injeksjonsstedet ¹ , smerter på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet, ekkymose på injeksjonsstedet ² , fatigue, frysninger/skjelving, sykdomsfølelse, søvnighet ¹ , irritabilitet ¹ , uvanlig gråting ¹ , feber ³	Blødning på injeksjonsstedet		

¹ Rapportert kun hos pediatriiske forsøkspersoner i alderen 6–35 måneder

² Rapportert som Vanlig hos voksne (18–60 år) og eldre (≥ 61 år)

³ Rapportert som Svært vanlig kun hos pediatriiske forsøkspersoner i alderen 6 måneder til 8 år. Rapportert som Vanlig hos ungdom og voksne i alderen 9–60 år og Mindre vanlig hos eldre (≥ 61 år)

De fleste av disse reaksjonene forsvinner vanligvis i løpet av 3 dager uten behandling.

Kliniske forsøk av spesielle populasjoner

Bivirkninger har blitt evaluert i to kliniske forsøk, V87_25 og V87_26, med voksne (18–60 år) og eldre (≥ 61 år) personer som var enten friske eller hadde underliggende medisinske tilstander eller immunsuppressive tilstander.

I forsøk V87_25 og V87_26 sammenfalt sikkerheten av H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friske voksne og eldre forsøkspersoner med eksisterende sikkerhetsdata fra tidligere kliniske forsøk.

Imidlertid ble det rapportert noe høyere forekomst av kvalme (13,0 %) hos immunkompromiterte personer i alderen 18 til 60 år. I tillegg ble det rapportert høyere forekomst av artralgi (opptil 23,3 %) hos både voksne og eldre forsøkspersoner som var immunkompromiterte eller hadde underliggende medisinske tilstander.

Av bivirkninger forsøkspersonene ble spurt om ble følgende samlet inn i disse to forsøkene og rapportert med følgende frekvenser på tvers av alle forsøkspersoner som mottok H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, uavhengig av alder eller helsestatus: diaré (opptil 11,9 %), manglende appetitt (opptil 10,9 %) og oppkast (opptil 1,7 %). I begge forsøkene rapporterte personer med underliggende medisinske og immunsuppressive tilstander en høyere frekvens av diaré, manglende appetitt og oppkast, sammenlignet med friske personer (uavhengig av alder).

Overvåking etter markedsintroduksjon

Det foreligger ingen erfaring med administrasjon av Foclivia etter markedsføring.

I tillegg til bivirkningene listet opp fra kliniske studier, ble følgende bivirkninger rapportert fra overvåking etter markedsføring av H1N1v (godkjent til bruk fra 6 måneders alder ved 2009-influensapandemien, inneholder samme MF59-adjuvans og er tilvirket med samme prosess som Foclivia).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Lymfadenopati.

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske reaksjoner, anafylaksi, inkludert dyspné, bronkospasme, larynksødem, som i sjeldne tilfeller fører til sjokk.

Nevrologiske sykdommer

Svimmelhet, søvnighet, synkope, presynkope, nevralgi, parestesi, kramper og nevritt.

Hjertesykdommer

Palpitasjon, takykardi.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Hoste.

Gastrointestinale sykdommer

Magesmerter.

Hud- og underhudssykdommer

Generaliserte hudreaksjoner, inklusive pruritus eller ikke-spesifikt utslett, angioødem.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Muskelsvakhet, smerter i ekstremitetene.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Asteni.

Følgende bivirkninger ble i tillegg rapportert fra overvåking etter markedsføring med trivalente vaksiner uten adjuvans mot sesonginfluensa for alle aldersgrupper og en trivalent sesonginfluensavaksine med subenheter med MF59-adjuvans som er godkjent for bruk hos eldre pasienter på 65 år og oppover:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Trombocytopeni (i enkelte tilfeller kan blodplattetall reversibelt være under 5000/mm³).

Nevrologiske sykdommer

Nevrologiske sykdommer som encefalomyelitt og Guillain Barré-syndrom.

Karsykdommer

Vaskulitt som kan være forbundet med forbigående påvirkning på nyrene.

Hud- og underhudssykdommer

Erythema multiforme.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Utbredt hevelse som varer i over én uke i ekstremiteten der vaksinen ble injisert, cellulitt-aktig reaksjon på administrasjonsstedet (noen tilfeller av hevelse, smerter og rødhet som brer seg lenger utover enn 10 cm og varer i over én uke).

Dette legemidlet inneholder tiomersal (en organisk kvikksølvforbindelse) som konserveringsmiddel, og det er derfor mulig at det kan forekomme sensibiliseringsreaksjoner (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Influensavaksine, ATC-kode: J07BB02

Klinisk effekt og sikkerhet

Pandemiske beredskapsvaksiner inneholder influensaantigener som er forskjellige fra antigenene i influensavirusene som sirkulerer. Disse antigenene kan betraktes som "nye" antigener og simulerer en situasjon der målpopulasjonen for vaksinasjonen er immunologisk naiv. Data som innhentes med en pandemisk beredskapsvaksine, støtter en vaksinasjonsstrategi som sannsynligvis blir brukt for pandemivaksinen. Data angående klinisk effekt og sikkerhet som innhentes med pandemiske beredskapsvaksiner, er relevante for pandemivaksiner.

Immunrespons til H5N1-vaksine kombinert med MF59C.1-adjuvans som inneholder A/Vietnam/1194/2004 eller A/turkey/Turkey/1/2005-stamme.

Voksne (18–60 år)

Et klinisk fase II-forsøk (V87P1) ble utført med H5N1 MF95C.1-adjuvansert vaksine som inneholdt A/Vietnam/1194/2004 hos 312 friske voksne. To doser vaksine som inneholdt 7,5 mikrogram hemagglutinin (HA)/dose ble gitt med tre ukers mellomrom til 156 friske voksne. Immunogenitet ble evaluert hos 149 forsøkspersoner.

I et klinisk fase III-forsøk (V87P13) ble det inkludert 2693 voksne forsøkspersoner og 2566 fikk to doser H5N1 MF59C.1-adjuvansert vaksine som inneholdt A/Vietnam/1194/2004, 7,5 mikrogram HA/dose, gitt med tre ukers mellomrom. Immunogenitetsresultater er vurdert hos en undergruppe (N = 197) av forsøkspersonene.

I et tredje klinisk forsøk (V87P11) mottok 194 voksne personer to doser H5N1 MF59C.1-adjuvansert vaksine som inneholdt A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogram HA/dose som ble administrert med tre ukers mellomrom. Immunogenitet ble vurdert hos 182 personer.

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistoff mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og for H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos de voksne målt ved SRH-test (Single Radial Haemolysis) var som følger:

Anti-HA-antistoff (SRH)	Forsøk V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 149	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 197	Forsøk V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dager etter andre dose N = 182
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-antistoff (SRH)	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 69	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 128	—
Serologisk status ved baseline	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	—
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	—
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	—
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	—

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal > 4 mm²)

*** ratio for geometriske gjennomsnitt (GMR) for SRH

MN-resultatene (mikronøytralisering) mot A/Vietnam/1194/2004 (forsøk V87P1 og V87P13) viser prosentvis serologisk beskyttelse og serologisk konvertering på henholdsvis mellom 67 % (60-74) til 85 % (78-90) og 65 % (58-72) til 83 % (77-89). Immunresponsen mot vaksinen vurdert etter MN-test, er i samme område som resultatene med SRH.

I forsøk V87P11 indikerer MN-resultater mot homolog A/turkey/Turkey/1/2005 en prosentvis serologisk beskyttelse- og en prosentvis serologisk konvertering på henholdsvis 85 % (79-90) og 93 % (89-96). Immunrespons ved vaksinasjon vurdert ved MN-analyse, er i tråd med resultatene oppnådd med SRH.

Antistoffenes varighet hos denne populasjonen etter primærvaksinasjonen ble vurdert med HI (hemagglutinasjonshemming)-, SRH- og MN-tester. Sammenliknet med oppnådde nivåer av

antistoffer ved dag 43 etter endt primærvaksinasjon var antistoffnivåene ved dag 202 redusert med mellom 1/5 og 1/2 fra tidligere nivåer.

Eldre (≥ 61 år)

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serologisk konverteringsfaktor*** for anti-HA-antistoff mot H5N1 MF59C.1-adjuvansert vaksine (A/Vietnam/1194/2004 og A/turkey/Turkey/1/2005) hos forsøkspersoner 61 år og eldre (få av forsøkspersonene var over 70 år gamle; N = 123), målt av SRH-tester vurdert i to kliniske forsøk, var som følger:

Anti-HA-antistoff (SRH)	Forsøk V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 84 ^a	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 210 ^b	Forsøk V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dager etter andre dose N = 132 ^c
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-antistoff (SRH)	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 66	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter andre dose N = 143
Serologisk status ved baseline	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

a. Alder 62–88 år; b Alder 61–89 år, c Alder 61–89 år

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR for SRH

MN-resultatene mot A/Vietnam/1194/2004 (forsøk V87P1 og V87P13) viser prosentvis serologisk beskyttelse og serologisk konvertering på henholdsvis mellom 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). I likhet med SRH-resultatene viste MN-resultatene en sterk immunrespons etter fullførelse av primærvaksinasjonen hos populasjonen med eldre forsøkspersoner.

I forsøkV87P11 indikerer MN-resultater mot homolog A/turkey/Turkey/1/2005 en prosentvis serologisk beskyttelse- og en prosentvis serologisk konvertering på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons ved vaksinasjon vurdert ved MN-analyse, er i tråd med resultatene oppnådd med SRH.

Antistoffenes varighet hos denne populasjonen etter primærvaksinasjonen, vurdert etter HI-, SRH- og MN-tester, ble redusert til mellom 1/2 og 1/5 etter dag 202, sammenliknet med resultatene fra HI-, SRH- og MN-testene som ble utført etter fullførelse av de primære vaksinasjonene på dag 43. Opptil 50 % (N = 33) av eldre forsøkspersoner i alderen 62 til 88 år som ble immunisert med

H5N1 MF59C.1-adjuvansert vaksine som inneholdt A/Vietnam/1194/2004 i forsøk V87P1, hadde serologisk beskyttelse etter seks måneder.

En tredje (boosterdose) dose med H5N1-vaksine i kombinasjon med MF59C.1 ble administrert 6 måneder etter primærvaksinasjonen. Resultatene vises etter SRH.

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serologisk konverteringsfaktor*** for anti-HA-antistoff mot H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos voksne, målt ved SRH-test, var som følger:

	Forsøk V87P1, voksne A/Vietnam/1194/2004 boosterdose etter andre dose	Forsøk V87P2, voksne A/Vietnam/1194/2004 boosterdose etter andre dose	Forsøk V87P1, eldre A/Vietnam/1194/2004 boosterdose etter andre dose
SRH	N = 71	N = 13	N = 38
Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal > 4 mm²)

*** GMR for SRH

- Underbyggende data for voksne og eldre populasjoner

I to dosebestemmende studier fikk 80 voksne en pandemisk beredskapsvaksine (H5N3 eller H9N2) med adjuvans. To doser av vaksinen med stammen H5N3 (A/Duck/Singapore/97) i tre forskjellige doseringer (7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dose) ble administrert med tre ukers intervall.

Serumprøver ble testet mot opprinnelig H5N3 og en rekke isolater av H5N1.

Serologisk respons målt med SRH-testen viste at 100 % av forsøkspersonene oppnådde serologisk beskyttelse og 100 % serokonverterte etter to 7,5 mikrogram injeksjoner. Det ble også registrert at vaksinen med adjuvans induserte antistoffer som kryssbeskyttet mot H5N1-stammene som ble isolert i 2003 og 2004 hvor det har vært en viss antigen drift sammenlignet med de opprinnelige stammene.

To doser av vaksinen som inneholdt stammen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i fire forskjellige doseringer (3,75; 7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dose) ble administrert med fire ukers intervall. Serologisk respons målt med HI-testen viste at 92 % av forsøkspersonene oppnådde serologisk beskyttelse og 75 % serokonverterte etter to 7,5 mikrogram injeksjoner.

Kryssreaktivitet

Kryssreaktiv immunrespons indusert med H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mot A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Voksne (18–60 år)

En viss heterolog immunrespons mot A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23, gren 2.2.1) og A/Indonesia/5/2005 (gren 2.1) ble påvist både etter den andre og tredje vaksinasjon, noe som indikerer kryssreaktivitet mellom clade-1-vaksine og clade-2-stammer.

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serologisk konverteringsfaktor*** for anti-HA-antistoffer mot H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 etter andre dose til voksne 18-60 år, målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

	Anti-HA-antistoff	Forsøk V87P1 A/Vietnam/1 194/2004 21 dager etter 2. dose N = 70	Forsøk V87P12 A/Vietnam/1 194/2004 21 dager etter 2. dose N = 60	Forsøk V87P3 A/Vietnam/1 194/2004 21 dager etter 2. dose N = 30	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1 194/2004 21 dager etter 2. dose N = 197
SRH	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	Ikke relevant†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)***	Ikke relevant†	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	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)°	Ikke relevant†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)°°	Ikke relevant†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH- areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR for SRH

† For V87P1: baseline ikke testet

° målt med HI-analyse ≥ 40

°° GMR for HI

MN-resultater for de kliniske forsøkene V87P12, V87P3 og V87P13 i tabellen ovenfor viste en prosentvis serologisk beskyttelse og prosentvis serologisk konvertering mot A/turkey/Turkey/2005 fra henholdsvis 10 % (2-27) til 39 % (32-46) og 10 % (2-27) til 36 % (29-43). MN-resultater viste en GMR mot A/turkey/Turkey/2005 fra 1,59 til 2,95.

Eldre (≥ 61 år)

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering* og serologisk konverteringsfaktor** for anti-HA-antistoffer mot H5N1 A/turkey/Turkey/05 etter andre dose til eldre forsøkspersoner ≥ 61 år, målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

	Anti-HA-antistoff	Forsøk V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N = 37	Forsøk V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dager etter 2. dose N = 207
SRH	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)*	Ikke relevant***	48 % (41-55)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)**	Ikke relevant***	1,74 (1,57-1,94)

		N = 36	N = 208
HI	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI) ^o	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI) ^o	Ikke relevant***	19 % (14-25)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI) ^{oo}	Ikke relevant***	1,79 (1,56-2,06)

* målt med SRH-analyse ≥ 25 mm²

** ratio for geometriske gjennomsnitt av SRH

^o målt med HI-analyse ≥ 40

^{oo} ratio for geometriske gjennomsnitt av HI

*** For V87P1: baseline ikke testet

MN-resultater for de kliniske forsøkene i tabellen ovenfor viste en prosentvis serologisk beskyttelse mot A/turkey/Turkey/05 fra 11 % (3-25) (forsøk V87P1) til 30 % (24-37) (forsøk V87P13) og en prosentvis serologisk konvertering på 25 % (19-31) for forsøk V87P13. MN-resultater for forsøk V87P13 viste en GMR mot A/turkey/Turkey/05 på 2,01 (1,78–2,26).

Kryssreaktiv immunrespons induisert med H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mot H5N1 A/Indonesia/5/2005 og H5N1 A/Vietnam/1194/2004

Heterolog immunrespons mot A/Indonesia/5/2005 (gren 2.1) ble påvist i forsøk V87P11 etter andre vaksinasjon, noe som indikerer kryssreaktivitet av clade-2.2.1-vaksine mot clade-2.1-stammer.

Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering** og serologisk konverteringsfaktor*** for anti-HA antistoffer til H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 etter andre dose for voksne (18-60 år) og eldre (> 61 år), målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

Anti-HA antistoff		V87P11 voksne (18-60 år) N = 182		V87P11 eldre (> 61-89 år) ^a N = 132	
		A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004	A/Indonesia/5/2005	A/Vietnam/1194/2004
SRH	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serologisk konverteringsfaktor (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	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serologisk konverteringsfaktor (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 faktisk aldersområde for rekruttert populasjon

* Prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Prosentvis serologisk konvertering ble definert som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (Dag 1 SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (Dag 1 SRH-areal > 4 mm²)

*** GMR for SRH

^o målt ved HI-analyse ≥ 40

^{oo} GMR for HI

MN-resultater for A/Indonesia/5/2005 viste en prosentvis serologisk beskyttelse på 38 % (31-45) hos voksne (18-60 år) og 14 % (8-20) hos eldre (≥ 61 år); en prosentvis serologisk konvertering på 58 % (50-65) hos voksne og 30 % (23-38) hos eldre og til slutt en GMR på 4,67 (3,95 til 5,56) hos voksne og 2,19 (1,86 til 2,58) hos eldre.

MN-resultater for A/Vietnam/1194/2004 viste en prosentvis serologisk beskyttelse på 10 % (6-16) hos voksne (18-60 år) og 6 % (3-11) hos eldre (≥ 61 år); en prosentvis serologisk konvertering på 19 % (13-25) hos voksne og 7 % (4-13) hos eldre og til slutt en GMR på 1,86 (1,63 til 2,12) hos voksne og 1,33 (1,17-1,51) hos eldre.

Booster immunminne på lang sikt:

En enkel vaksinerings med H5N1 MF59C.1-adjuvansert A/Vietnam/1194/2004-vaksine induerte en høy og rask serologisk respons hos personer som 6 til 8 år tidligere hadde fått to doser av en annen vaksine, som har samme formulering, men bruker stammen H5N3.

I et fase I klinisk forsøk (V87P3) fikk voksne forsøkspersoner (18 til 65 år) som 6 til 8 år tidligere hadde fått 2 doser H5N3-vaksine /A/Duck/Singapore/97 med MF59-adjuvans, 2 booster doser med H5N1 MF59C.1-adjuvansert A/Vietnam/1194/2004-vaksine. SRH-resultatene etter første dose, som tilsvarer prepandemisk priming pluss en enkel heterolog booster dose, viste prosentvis serologisk beskyttelse- og prosentvis serologisk konvertering på 100 % (74-100) og en 18 gangers økning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaksineprogrammer:

I et klinisk forsøk som evaluerte 4 forskjellige vaksineprogrammer hos 240 personer i alderen 18 til 60 år, hvor andre dose ble gitt etter enten 1, 2, 3 eller 6 uker etter første dose med H5N1 MF59C.1-adjuvansert A/Vietnam/1194/2004-vaksine, oppnådde alle vaksineprogrammene 3 uker etter andre vaksinasjon høye antistoffnivåer, som evaluert ved SRH. SRH-prosentvis serologisk beskyttelse lå mellom 86 % og 98 %, prosentvis serologisk konvertering lå mellom 64 % og 90 %, og GMR lå mellom 2,92 og 4,57. Størrelsen på immunresponsen var lavere i gruppen som fikk andre dose 1 uke senere og høyere i gruppene med lengre intervaller.

Forsøkspersoner med underliggende medisinske eller immunsuppressive tilstander:

Immunogenitet overfor H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos voksne (18 til 60 år) og eldre (≥ 61 år) forsøkspersoner med underliggende medisinske tilstander (V87_25) eller immunsuppressive tilstander (hovedsakelig hiv-smittede personer) (V87_26) sammenlignet med friske voksne (18-60 år) og eldre (≥ 61 år), ble evaluert i to randomiserte, fase III, kontrollerte kliniske forsøk (med en sesongmessig trivalent inaktivert influensavaksine med subenheter med MF59-adjuvans, godkjent for bruk hos forsøkspersoner på 65 år og oppover, som komparativ vaksine). I forsøkene V87-25 og V87_26 var henholdsvis 96 og 67 forsøkspersoner over 70 år. I begge forsøkene ble immunogenitet overfor H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 vist ved HI-, SRH- og MN-analyser etter både første og andre dose.

Geometrisk gjennomsnittareal*, Prosentvis serologisk beskyttelse*, prosentvis serologisk konvertering* og serologisk konverteringsfaktor** for anti-HA-antistoff overfor H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved SRH-analyser 21 dager etter administrering av andre dose var som følger:

Forsøk V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Eldre (61-84 år) ^a	Eldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistoff (SRH)	Medisinske tilstander N = 140	Friske N = 57	Medisinske tilstander N = 143	Friske N = 57
Geometrisk gjennomsnittareal (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)
Prosentvis serologisk beskyttelse (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)

Prosentvis serologisk konvertering (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)
Serologisk konverteringsfaktor (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)
Forsøk V87_26				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Eldre (61-84 år) ^a	Eldre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistoff (SRH)	Immun-kompromiterte N = 143	Friske N = 57	Immun-kompromiterte N = 139	Friske N = 62
Geometrisk gjennomsnittsareal (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)
Prosentvis serologisk beskyttelse (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)
Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serologisk konverteringsfaktor (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 faktisk aldersområde for rekruttert populasjon

* målt ved SRH-analyse prosentvis serologisk beskyttelse: SRH-areal ≥ 25 mm² prosentvis serologisk konvertering: SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøkspersoner med baseline SRH-areal ≤ 4 mm² eller en økning på minst 50 % i SRH-areal for forsøkspersoner med > 4 mm².

** ratio for geometriske gjennomsnitt for SRH

HI-resultater for de to kliniske forsøkene viste lavere verdier enn de som ble rapportert i tidligere forsøk. Prosentvis serologisk konvertering overfor homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå mellom 37,50 % og 43,10 % hos friske voksne, og mellom 19,18 % og 26,47 % hos voksne med henholdsvis immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander; prosentvis serologisk konvertering lå mellom 21,43 % og 30,65 % hos friske eldre, og mellom 24,49 % og 27,86 % hos eldre med immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander. Lignende trender ble observert for prosentvis serologisk beskyttelse i begge forsøkene.

MN-resultater overfor homolog A/turkey/Turkey/1/2005 indikerer en prosentvis serologisk konvertering på 66,67 % hos friske voksne, og lå mellom 33,57 % og 54,14 % hos voksne med henholdsvis immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander; prosentvis serologisk konvertering lå mellom 24,39 % og 29,03 % hos friske eldre, og mellom 31,65 % og 39,42 % hos eldre med immunsuppressive eller underliggende medisinske tilstander. Lignende trender ble observert for prosentvis serologisk beskyttelse i begge forsøkene.

I begge forsøkene, V87_25 og V87_26, antyder de lavere antistoffnivåene (målt ved HI-, SRH- og MN-analyser) og reduserte prosentvis serologisk beskyttelse hos voksne og eldre (≥ 61 år) forsøkspersoner med underliggende medisinske eller immunsuppressive tilstander, at H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 muligvis ikke gir det samme beskyttelsesnivået mot A/H5N1-stammen sammenlignet med friske voksne (se pkt. 4.4). Disse forsøkene ga begrensede data om immunogenitet hos forsøkspersoner med underliggende medisinske (spesielt nedsatt nyrefunksjon og perifer kardiovaskulær sykdom) og immunsuppressive tilstander (spesielt transplantatmottakere og pasienter som undergår kreftbehandling). I disse forsøkene ble det også målt lavere antistoffnivåer og reduserte prosentvis serologisk beskyttelse overfor homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos friske eldre, sammenlignet med friske voksne, til tross for at tidligere forsøk viste induksjon av tilstrekkelig immunogenitetsrespons overfor H5N1-stammer (se over for informasjon vedrørende eldre).

Pediatrisk populasjon

Immunogenitet overfor aH5N1 i den pediatrike populasjonen ble evaluert i studie V87P6 og V87_30.

Studie V87P6 ble utført hos 471 barn i alderen 6 måneder til 17 år av virkningen av en H5N1 /AVietnam/1194/2004-vaksine kombinert med MF59C.1 som adjuvans. To doser med 7,5 mikrogram ble administrert med tre ukers mellomrom, og en tredje dose 12 måneder etter første dose. Etter tre uker fra den andre vaksinasjonen (dag 43) oppnådde alle aldersgrupper (dvs. 6 til 35 måneder, 3 til 8 år og 9 til 17 år) høye nivåer av antistoffer mot A/Vietnam/1194/2004, målt med SRH- og HI-tester som vist nedenfor.

		Barn (6 til 35 måneder)	Barn (3 til 8 år)	Ungdom (9 til 17 år)
		N = 134	N = 91	N = 89
HI	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)* Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)** Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N = 133	N = 91	N = 90
	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)° Dag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)°° Dag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI) Dag 43 til dag 1°°°	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Serologisk beskyttelse definert som HI-titer $\geq 1:40$

** Serologisk konvertering definert som ikke påvisbar titer til $\geq 1:40$, eller 4 ganger økning fra påvisbar titer på dag 1

*** Ratio for geometriske gjennomsnitt for HI

° Serologisk beskyttelse: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serologisk konvertering definert som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøkspersoner som var seronegative ved baseline (dag 1 SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$) eller en signifikant (minst 50 %) økning i SRH-areal for forsøkspersoner som var seropositive ved baseline (dag 1 SRH-område $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Ratio for geometriske gjennomsnitt for SRH

MN-resultatene mot A/Vietnam/1194/2004 viser en prosentvis serologisk beskyttelse på 99 % (95 % CI: 94-100), en prosentvis serologisk konvertering på mellom 97 % (95 % CI: 91-99) og 99 % (95 % CI: 96-100) og GMR på mellom 29 (95 % CI: 25-35) og 50 (95 % CI: 44-58).

Studie V87_30 var en randomisert, observatørblindet multisenterstudie som evaluerte immunogenitet av seks formuleringer av H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59-adjuvans. I denne studien ble 420 pediatrike forsøkspersoner i alderen 6 måneder til 8 år fordelt på to alderskohorter: 6 til 35 måneder (N = 210) og 3 til 8 år (N = 210).

Vaksinen ble gitt som to separate injeksjoner med 3 ukers mellomrom. Antistoffnivåer mot A/turkey/Turkey/1/2005 ble målt med HI- og MN-tester tre uker etter den andre vaksinasjonen (dag 43). Immunologisk respons for den godkjente formuleringen (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dose) og studieformuleringen med halparten av antigeninnholdet (3,75 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dose) er presentert nedenfor.

Formulering		7,5 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans		3,75 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans	
Aldersgrupper		6 til 35 måneder	3 til 8 år	6 til 35 måneder	3 til 8 år
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Prosentvis serologisk beskyttelse (95 % CI)* Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)** Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til dag 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% med titer $\geq 1:40$ (95 % CI) Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Prosentvis serologisk konvertering (95 % CI)** Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serologisk konverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Serologisk beskyttelse definert som HI-titer $\geq 1:40$

** Serologisk konvertering definert som ikke påvisbar titer til $\geq 1:40$, eller 4 ganger økning fra påvisbar titer på dag 1

*** Ratio for geometriske gjennomsnitt

Immunogenitetsresultater for Focetria aH1N1v (forsøk V111_03):

Prosentvis serologisk beskyttelse og serologisk konverteringsfaktor målt med HI-test og serologisk konverteringsfaktor uttrykt som geometriske gjennomsnittsfaktorer av HI for anti-HA-antistoffer mot H1N1v etter administrering av én og to doser på 7,5 mikrogram Focetria ble evaluert hos 70 barn og ungdom (9 til 17 år), 60 barn (3 til 8 år), 58 barn (12 til 35 måneder) og 49 spedbarn (6 til 11 måneder). Immunogenitetskriteriene som CHMP har angitt for voksne (18 til 60 år), ble oppfylt både etter første og andre dose hos aldersgruppene nevnt ovenfor (både i den samlede populasjonen og i undergruppen seronegative ved baseline).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Foclivia i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved aktiv immunisering mot undertypen av H5N1 influensa A-virus (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Foclivia har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet av vitenskapelige grunner. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for Foclivia og sesonginfluensavaksine som inneholder MF59C.1 som adjuvans, indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet (i hele ammeperioden).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Kaliumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Dinatriumfosfatdihydrat
Magnesiumkloridheksahydrat
Kalsiumkloriddihydrat
Tiomersal
Vann til injeksjonsvæsker

Se pkt. 2 angående adjuvansen.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

1 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Vaksinen skal kastes hvis den har vært frosset. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5,0 ml i hetteglass med 10 doser (type I-glass) med propp (halobutylgummi). Pakninger med 10 stk. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rist forsiktig flerdosehetteglasset før hvert uttrekk av en dose (0,5 ml) av vaksinen i en sprøyte. Etter risting skal Foclivia se ut som en melkehvit suspensjon.

Vaksinen skal inspiseres visuelt før administrasjon. Ved eventuelle partikler og/eller unormalt utseende skal vaksinen kastes.

Selv om Foclivia i flerdosehetteglass inneholder et konserveringsmiddel som hemmer mikrobiell vekst, er det brukeren sitt ansvar å gjøre risikoen for kontaminasjon av flerdosehetteglasset under uttrekk av hver dose så liten som mulig.

Registrer datoen og klokkeslettet for uttrekket av første dose på hetteglassetiketten.

Mellom bruk må flerdosehetteglasset settes tilbake på et sted som oppfyller de anbefalte oppbevaringsbetingelsene på mellom 2 og 8 °C. Flerdosehetteglasset bør brukes innen 24 timer etter første uttrekk.

Tilgjengelige data antyder at flerdosehetteglass kan brukes i inntil 72 timer etter det første uttrekket, selv om slik forlenget oppbevaring bør være et unntak og ikke foretrukket praksis.

Ikke anvendt vaksine samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/577/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. oktober 2009
Dato for siste fornyelse: 27. juni 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel som kun er tilgjengelig på resept.

Foclivia kan bare markedsføres når WHO/EU offisielt erklærer at det foreligger en influensapandemi, og bare dersom innehaveren av markedsføringstillatelse for Foclivia tar nødvendig hensyn til den pandemistammen som er offisielt erklært.

• Offisiell batch release

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Utenfor den pandemiske perioden, vil den normale PSUR-periodisiteten og -formatet beholdes, med en spesifikk gjennomgang av bivirkninger av spesiell interesse (AESI). Dette bør inkludere data fra pågående studier, eller faktisk bruk, om mulig, av de pandemiske beredskapsstammene.

Under en pandemisk situasjon må ressursene brukes på en betimelig og effektiv overvåkning av sikkerhetsprofilen til influensavaksiner som skal brukes under pandemien. I tillegg kan en årlig syklus være for lang til å tillate evaluering av sikkerheten til en vaksine som forventes å bli eksponert svært mye over en kort tidsperiode. Derfor vil årlige PSUR-er som inntreffer i pandemiperioden erstattes av månedlige "forenklede PSUR-er" (S-PSUR), etterfulgt av en oppsummering av vaksinedistribusjonen.

• Innleveringsfrekvens:

- Klokken bør starte fra den første mandag etter sending av første vaksinebatch.
- Første tidspunkt for datalåsning er 30 dager senere.
- Innsendelse av S-PSUR til rapportør og CHMP-medlemmer på dag 45.

- Rapportørs evalueringsrapport distribueres til CHMP-medlemmer på dag 50.
- CHMP-rapport distribueres til vaksinetilvirker på dag 55.
- Rapportering skal være månedlig de første 6 måneder.
- Periodisiteten bør gjennomgås av MAH og (med-)rapportør ved intervaller på 6 måneder.

Når CHMP har avgjort at S-PSUR ikke lenger er nødvendig, vil en fullstendig PSUR som dekker perioden siden tidspunktet for datalåsning for siste rutine-PSUR, bli sendt inn innen en tidsramme som fastsettes i samråd med rapportøren.

- **Formatet til forenklet PSUR:**

Bare spontant rapporterte data bør inkluderes i PSUR. Rapporten bør inkludere følgende tabeller med samlede data.

1. En oversikt over alle spontane tilfeller per land, delt i henhold til type rapport (medisinsk bekreftet eller ikke-medisinsk bekreftet) og alvorlighet, for perioden som dekkes av rapporten, og kumulativt.
2. En oversikt over alle spontane bivirkninger per organklasser (SOC) og foretrukket betegnelse (PT), delt i henhold til type rapport (medisinsk bekreftet eller ikke-medisinsk bekreftet) og inkludert antall rapporterte dødsfall for perioden som dekkes av rapporten, og kumulativt.
3. Bivirkninger av spesiell interesse delt i henhold til type rapport (medisinsk bekreftet eller ikke-medisinsk bekreftet). Bivirkninger av spesiell interesse blir definert på følgende måte:

Nevritt	PT "brakial pleksopati", "mononevritt", "nevritt", "nevralgisk amyotrofi", "brakial radikulitt"
Kramper	smal SMQ "generaliserte krampeanfall etter immunisering"
Encefalitt (encefalomyelitt)	smal SMQ "ikke-infeksiøs encefalitt"
Vaskulitt	smal SMQ "vaskulitt"
Guillain-Barré-syndrom (GBS)	smal SMQ "Guillain-Barré-syndrom"
Demyelinisering	smal SMQ "demyelinisering" (siden GBS også er inkludert i denne SMQ, vil det være en overlap i antall tilfeller for disse to kategoriene)
Bells parese	PT "ansiktsparese", "ansiktsparese", "ansiktsnervelidelse", "okulofacial paralyse", "Bells parese"
Immuntrombocytopeni	HLT trombocytopenier

4. Alvorlige, ikke nevnte bivirkninger (SOC, PT-er) delt i henhold til type rapport (medisinsk bekreftet eller ikke-medisinsk bekreftet), for perioden som dekkes av rapporten, og kumulativt.
5. Alle spontane bivirkninger per aldersgruppe, per SOC og PT delt i henhold til type rapport (medisinsk bekreftet eller ikke-medisinsk bekreftet), for perioden som dekkes av rapporten, og kumulativt.
6. Alle spontane bivirkninger (SOC, PT-er) som har blitt funnet hos gravide kvinner, delt i henhold til type rapport (medisinsk bekreftet eller ikke-medisinsk bekreftet), for perioden som dekkes av rapporten, og kumulativt.

Følgende prinsipper bør følges når data kompiles:

- Med unntak av tabell 1 vil alle tabeller baseres på antall reaksjoner (gitt på PT-nivå, sortert etter SOC) og ikke på antall tilfeller.
- Alle tabeller vil baseres på generiske data og ikke på produktspesifikke data. Produktspesifikke data kan evalueres under undersøkelse av signaler.
- "Kumulativt" betyr etter bruken av vaksinen; hendelser som ikke rapporteres i den aktuelle perioden, skal ikke presenteres i tabellene.
- Alle ikke-medisinske bekreftede hendelser er de som har blitt lagt inn i databasen innen tidspunktet for datalåsning. De som ikke har blitt lagt inn, bør rapporteres i påfølgende S-PSUR.
- En linjeliste over dødsfall vil gis i et vedlegg.

Det bør gis en kort oppsummering hvor validerte signaler og problemområder fremheves, og som tar i betraktning informasjon fra økt sikkerhetsovervåkning (ESS, *Enhanced Safety Surveillance*). Dersom det foreligger flere signaler, kan undersøkelse av signaler bli prioritert, og det bør bli angitt en passende tidsplan for innlevering av en komplett signalevalueringsrapport.

Rapport for vaksinedistribusjon

For å sette sikkerhetsrapporten i sammenheng bør en oppsummering av vaksinedistribusjon inkluderes, og denne bør gi detaljer om antall doser vaksine distribuert i

- i) medlemsland i EU i rapportperioden etter batchnummer,
- ii) medlemsland i EU kumulativt
- iii) verden forøvrig

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

¹ Basert på antagelsen om at det ikke vil bli oppgitt produkt navn i en betydelig andel av tilfellene.

Beskrivelse	Forfallsdato
Under pandemien vil søkeren samle inn kliniske sikkerhets- og effektdata for pandemivaksinen og sende inn denne informasjonen til CHMP for evaluering.	Avhengig av og etter implementering av vaksine når den første pandemi inntreffer.
Under pandemien, vil søkeren utføre en ESS som angitt i RMP	Avhengig av og etter implementering av vaksine når den første pandemi inntreffer.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPEMBALLASJE FOR SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Foclivia injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot pandemisk influensa (overflateantigener, inaktivert, med adjuvans)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En dose (0,5 ml) inneholder: Virkestoffer: Influenzavirus-overflateantigener (hemagglutinin og nevraminidase), dyrket i befruktete egg fra friske høner og med MF59C.1 som adjuvans, av stammen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogram hemagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olje i vannemulsjon som inneholder squalen, som oljefase, stabilisert med polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en sitratbuffer (natriumsitrat, sitronsyre).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, kalsiumkloriddihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon.

1 x endose (0,5 ml) ferdigfylt sprøyte med kanyle
1 x endose (0,5 ml) ferdigfylt sprøyte uten kanyle
10 x endose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter med kanyle
10 x endose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter uten kanyle

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Injiseres intramuskulært i deltamuskelen.

Advarsel: Må ikke injiseres intravaskulært eller intradermalt.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ristes forsiktig før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/577/001 1 ferdigfylt sprøyte med kanyle
EU/1/09/577/002 10 ferdigfylte sprøyter med kanyle
EU/1/09/577/005 1 ferdigfylt sprøyte med kanyle
EU/1/09/577/006 10 ferdigfylte sprøyter med kanyle

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPEMBALLASJE FOR HETTEGLASS MED 10 DOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Foclivia injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosebeholder
Vaksine mot pandemisk influensa (overflateantigener, inaktivert, med adjuvans)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En dose (0,5 ml) inneholder: Virkestoffer: Influenzavirus-overflateantigener (hemagglutinin og nevraminidase), dyrket i befruktete egg fra friske høner og med MF59C.1 som adjuvans, av stammen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogram hemagglutinin

Adjuvans: MF59C.1-olje i vannemulsjon som inneholder squalen, som oljefase, stabilisert med polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en sitratbuffer (natriumsitrat, sitronsyre).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, kalsiumkloriddihydrat, tiomersal, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon.
Hetteglass
10 x 10 doser
1 dose (0,5 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Injiseres intramuskulært i deltamuskelen.

Advarsel: Må ikke injiseres intravaskulært eller intradermalt.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ristes forsiktig før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/577/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Foclivia injeksjonsvæske
Vaksine mot pandemisk influensa (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans)
IM injeksjon i deltamuskelen

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Ristes forsiktig før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

Seqirus S.r.l. - Italia
Oppbevares i kjøleskap.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR HETTEGLASS MED 10 DOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Foclivia injeksjonsvæske
Vaksine mot pandemisk influensa (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans)
IM injeksjon i deltamuskelen

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Ristes forsiktig før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml hetteglass som inneholder 10 doser (0,5 ml/dose)

6. ANNET

Seqirus S.r.l. - Italia
Oppbevares i kjøleskap.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Foclivia injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Vaksine mot pandemisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Foclivia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Foclivia
3. Hvordan Foclivia gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Foclivia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Foclivia er og hva det brukes mot

Foclivia er en vaksine som har til hensikt å forhindre influensa ved en offisielt erklært pandemi. Pandemisk influensa er en type influensa som inntreffer med mellomrom som varierer fra mindre enn 10 år til flere tiår. Den sprer seg raskt i hele verden. Symptomene på pandemisk influensa ligner symptomene på vanlig influensa, men er mer alvorlige.

Den skal brukes for å forhindre influensa forårsaket av type H5N1-virus.

Når en person får vaksinen, lager kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) sin egen beskyttelse (antistoffer) mot sykdommen. Ingen av innholdsstoffene i vaksinen kan forårsake influensa.

Som med alle vaksiner vil Foclivia kanskje ikke gi full beskyttelse til alle personer som vaksineres.

2. Hva du må vite før du får Foclivia

Du skal ikke ha Foclivia hvis du:

- har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (dvs. livstruende) overfor én eller flere av bestanddelene i Foclivia,
- er allergisk (overfølsom) overfor influensavaksiner eller noen av de andre innholdsstoffene i Foclivia,
- er allergisk overfor egg, hønseprotein, ovalbumin
- er allergisk overfor kanamycinsulfat og neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison, formaldehyd, cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB).
- Symptomer på allergisk reaksjon kan være kløende utslett på hud, kort pust og hevelse i ansikt eller tunge.
- Ved en pandemi kan du likevel få vaksinen dersom du kan få øyeblikkelig medisinsk behandling hvis du får en allergisk reaksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen

- hvis du har feber,

- hvis du har en sykdom eller infeksjon,
- hvis du får immunsuppressiv behandling, f.eks. behandling med kortikosterioder eller kjemoterapi mot kreft, eller hvis du har en lidelse som gjør deg mer mottakelig for infeksjoner (immunodefekter).

Informér legen eller sykepleieren hvis du har et blødningsproblem eller lett får blåmerker.

Legen skal informere deg om muligheten for å få kramper, særlig hvis du har hatt epilepsi.

Besvimelse kan forekomme etter og til og med før en injeksjon. Informer derfor legen eller sykepleieren dersom du har besvimt ved en tidligere injeksjon.

Det kan hende at Foclivia ikke vil gi fullstendig beskyttelse til alle som vaksineres, spesielt når det gjelder eldre personer og personer med nedsatt immunforsvar, som hiv-pasienter, eller personer med underliggende langvarige medisinske problemer, som f.eks. diabetes, lungesykdom eller hjerteproblemer. Si ifra til legen din hvis du har nedsatt immunforsvar eller et underliggende langvarig medisinsk problem.

I alle disse tilfellene må du INFORMERE LEGEN ELLER SYKEPLEIEREN. Det kan hende vaksinen ikke anbefales eller må utsettes.

Andre legemidler og Foclivia

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, eller om du nylig har fått andre vaksiner. Foclivia kan gis samtidig med andre sesonginfluensavaksiner uten tilsetningsstoffer (adjuvans). Det foreligger ingen informasjon om administrasjon av Foclivia sammen med vaksiner som ikke er knyttet til influensa. Hvis det ikke er mulig å unngå administrasjon av Foclivia sammen med andre vaksiner, bør vaksinene injiseres i hver sin arm. I slike tilfeller bør du være klar over at bivirkningene kan bli mer plagsomme.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Lege må vurdere fordelene og mulig risiko forbundet med å gi deg vaksinen.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene som står oppført i pkt. 4. "Bivirkninger" kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Foclivia inneholder natrium og kalium

Foclivia inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) og mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per dose. Legemidlet er i hovedsak natrium- og kaliumfritt.

3. Hvordan Foclivia gis

Legen eller sykepleieren gir vaksinen i samsvar med offisielle anbefalinger.

En dose (0,5 ml) av vaksinen injiseres inn i overarmen (deltamuskelen) eller øvre del av låret, avhengig av muskermassen.

Ytterligere en dose av vaksinen bør gis etter et intervall på minst 3 uker.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Foclivia forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste akuttmottak dersom du får følgende bivirkning – du kan trenge umiddelbart legetilsyn eller sykehusinnleggelse:

- pustevansker, svimmelhet, svak og rask puls samt hudutslett, som er symptomer på en anafylaktisk reaksjon (en svært alvorlig allergisk reaksjon)

Bivirkningene som er presentert nedenfor har forekommet med Foclivia i kliniske undersøkelser :

Svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere):

- Smerter/ømheter på injeksjonsstedet
- Hard hud på injeksjonsstedet
- Rødhet på injeksjonsstedet
- Hevelse på injeksjonsstedet
- Blåmerker på injeksjonsstedet*
- Muskelsmerter
- Hodepine
- Tretthet (fatigue)
- Generell sykdomsfølelse
- Frysninger
- Svetteing*
- Kvalme*
- Endring i spisevaner**
- Diaré
- Oppkast
- Svetteing og uvanlig svetteing**
- Søvnighet**
- Irritabilitet**
- Uvanlig gråting**
- Feber***

**Rapportert som Vanlig hos voksne og eldre*

***Rapportert kun hos spedbarn og småbarn i alderen 6–35 måneder*

****Rapportert som Svært vanlig kun hos barn i alderen 6 måneder–8 år. Rapportert som Vanlig hos ungdom og voksne i alderen 9–60 år og Mindre vanlig hos eldre (over 61 år)*

Vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere):

- Leddsmerter
- Blødning på injeksjonsstedet
- Manglende appetitt

Mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere):

- Urticaria (elveblest)

Disse bivirkningene er vanligvis milde og går over i løpet av 3 dager uten behandling. Hvis de vedvarer, KONTAKT DIN LEGE.

Uønskede effekter hos pasienter med underliggende langvarige medisinske problemer, som f.eks. diabetes, lungesykdom eller hjerteproblemer, og nedsatt immunforsvar (immunkompromitert), som f.eks. hiv-pasienter

Kvalme, ledssmerter, diaré og manglende appetitt ble rapportert som svært vanlige i denne befolkningsgruppen. I tillegg ble oppkast rapportert som vanlig.

Andre sjeldne bivirkninger som er rapportert etter rutinemessig bruk:

De andre bivirkningene som er listet opp under har forekommet i dagene og ukene etter vaksinasjon med en annen vaksine kalt Focetria H1N1v, som likner på Foclivia og med samme adjuvant. Disse bivirkningene kan forekomme ved bruk av Foclivia.

- Generaliserte hudreaksjoner inkludert
 - Kløe
 - Utslett eller hevelse i huden eller slimhinnene
 - Angioødem (unormale hevelser i huden, vanligvis rundt øynene, leppene, tungen, hendene eller føttene på grunn av en allergisk reaksjon).
- Mage- og tarmlager som:
 - Magesmerter
- Svimmelhet, søvnighet
- Nevrologiske sykdommer som
 - Kraftig stikkende eller bankende smerte langs en eller flere nerver
 - Prikking
 - Kramper
 - Nevritt (betennelse i nervene)
 - Synkope eller presynkope (besvimelse eller følelse av å skulle besvime)
- Hovne lymfeknuter, hjertebank (ujevne eller kraftige hjerteslag), takykardi (raskere hjerteslag enn normalt), svakhet, smerter i ekstremitetene, hoste og asteni (uvanlig kraftløshet).
- Allergisk reaksjon, muligens med kortpustethet, piping i brystet, hevelse i strupen eller som kan føre til et farlig blodtrykksfall som dersom det ikke behandles kan føre til sjokk. Legen er klar over denne muligheten og har akuttbehandling tilgjengelig for bruk i slike tilfeller.

I tillegg har bivirkningene som er listet opp under har forekommet i dagene og ukene etter vaksinasjoner med adjuvanterte og ikke-adjuvanterte vaksiner som rutinemessig gis hvert år for å forebygge sesonginfluensa. Disse bivirkningene kan forekomme med Foclivia.

- Lavt antall blodplater kan føre til blødning eller blåmerker.
- Vaskulitt (betennelse i blodårene som kan føre til hudutslett, leddsmerter og nyreproblemer).
- Erythema multiforme (en type allergisk hudreaksjon som forekommer som respons på legemidler, infeksjoner eller sykdom).
- Nevrologiske sykdommer som encefalomyelitt (betennelse i sentralnervesystemet) og en type lammelse som er kjent som Guillain-Barré syndrom.
- Hevelse, smerter og rødhet på injeksjonsstedet som brer seg mer enn 10 cm og varer i over én uke (cellulitt-aktig reaksjon på injeksjonsstedet).
- Utbredt hevelse som varer i over én uke i ekstremiteten der injeksjonen ble satt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Foclivia

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Vaksinen skal kastes hvis den har vært frosset. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Foclivia

- Virkestoff:

Virkestoffene i vaksinen er rensede virusproteiner (kalt hemagglutinin og nevraminidase). De er isolert fra overflaten på influensaviruspartikler, som er dyrket i befruktede egg fra friske høner og inaktivert med formaldehyd. Disse virusproteinene er laget av influensavirusstammen som er overensstemmende med Verdens helseorganisasjons anbefalinger og EUs bestemmelse ved en offisielt erklært pandemisituasjon.

En dose (0,5 ml) av vaksinen inneholder minst 7,5 mikrogram med hemagglutinin fra følgende anbefalte influensavirusstamme:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vaksinen inneholder en “adjuvans” (en substans som inneholder squalen) for å stimulere en bedre respons. Adjuvansen inneholder også polysorbat 80 og sorbitantrioléat i en sitratbuffer (natriumsitrat, sitronsyre).

- Andre innholdsstoffer:

Andre innholdsstoffer er: natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, kalsiumkloriddihydrat, og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Foclivia ser ut og innholdet i pakningen

Foclivia er en melkehvit væske.

Den leveres i en bruksklar sprøyte som inneholder én enkelt dose (0,5 ml) til injeksjon, i en eske med 1 eller 10, med eller uten kanyle.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

Tilvirker

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Foclivia har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet av vitenskapelige grunner. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for administrering av vaksinen:

Vaksinen skal ikke under noen omstendigheter settes intravaskulært eller intradermalt. Det finnes ingen data for bruk av Foclivia gitt via subkutan administrasjon.

Når det brukes en ferdigfylt sprøyte uten kanyle, som leveres med et luerlåssystem, fjernes hetten fra sprøytespissen ved å skru mot urviseren. Når hetten er fjernet fra spissen festes det en egnet kanyle på prøyten ved å skru med urviseren til den låses. Når kanylen er låst fast, fjernes kanyleheten og vaksinen administreres.

Bruksklar sprøyte som inneholder én enkelt dose på 0,5 ml til injeksjon.

Ristes forsiktig før bruk. Etter risting skal Foclivia se ut som en melkehvit suspensjon.

Ikke anvendt vaksine samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Foclivia injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosebeholder

Vaksine mot pandemisk influensa (H5N1) (overflateantigen, inaktivert, med adjuvans)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Foclivia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Foclivia
3. Hvordan Foclivia gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Foclivia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Foclivia er og hva det brukes mot

Foclivia er en vaksine som har til hensikt å forhindre influensa ved en offisielt erklært pandemi.

Pandemisk influensa er en type influensa som inntreffer med mellomrom som varierer fra mindre enn 10 år til flere tiår. Den sprer seg raskt i hele verden. Symptomene på pandemisk influensa ligner symptomene på vanlig influensa, men er mer alvorlige.

Den skal brukes for å forhindre influensa forårsaket av type H5N1-virus.

Når en person får vaksinen, lager kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) sin egen beskyttelse (antistoffer) mot sykdommen. Ingen av innholdsstoffene i vaksinen kan forårsake influensa.

Som med alle vaksiner vil Foclivia kanskje ikke gi full beskyttelse til alle personer som vaksineres.

2. Hva du må vite før du får Foclivia

Du skal ikke ha Foclivia hvis du:

- har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (dvs. livstruende) overfor én eller flere av bestanddelene i Foclivia,
- er allergisk (overfølsom) overfor influensavaksiner eller noen av de andre innholdsstoffene i Foclivia,
- er allergisk overfor egg, hønseprotein, ovalbumin
- er allergisk overfor kanamycinsulfat og neomycinsulfat (antibiotika), hydrokortison, formaldehyd, cetyltrimetylammoniumbromid (CTAB).
 - Symptomer på allergisk reaksjon kan være kløende utslett på hud, kort pust og hevelse i ansikt eller tunge.
 - Ved en pandemi kan du likevel få vaksinen dersom du kan få øyeblikkelig medisinsk behandling hvis du får en allergisk reaksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen

- hvis du har feber,
- hvis du har en sykdom eller infeksjon,
- hvis du får immunsuppressiv behandling, f.eks. behandling med kortikosterioder eller kjemoterapi mot kreft, eller hvis du har en lidelse som gjør deg mer mottakelig for infeksjoner (immundefekter).

Informér legen eller sykepleieren hvis du har et blødningsproblem eller lett får blåmerker.

Legen skal informere deg om muligheten for å få kramper, særlig hvis du har hatt epilepsi.

Besvimelse kan forekomme etter og til og med før en injeksjon. Informer derfor legen eller sykepleieren dersom du har besvimt ved en tidligere injeksjon.

Det kan hende at Foclivia ikke vil gi fullstendig beskyttelse til alle som vaksineres, spesielt når det gjelder eldre personer og personer med nedsatt immunforsvar, som hiv-pasienter, eller personer med underliggende langvarige medisinske problemer, som f.eks. diabetes, lungesykdom eller hjerteproblemer. Si ifra til legen din hvis du har nedsatt immunforsvar eller et underliggende langvarig medisinsk problem.

I alle disse tilfellene må du INFORMERE LEGEN ELLER SYKEPLEIEREN. Det kan hende vaksinen ikke anbefales eller må utsettes.

Andre legemidler og Foclivia

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, eller om du nylig har fått andre vaksiner. Foclivia kan gis samtidig med andre sesonginfluensavaksiner uten tilsetningsstoffer (adjuvans). Det foreligger ingen informasjon om administrasjon av Foclivia sammen med vaksiner som ikke er knyttet til influensa. Hvis det ikke er mulig å unngå administrasjon av Foclivia sammen med andre vaksiner, bør vaksinene injiseres i hver sin arm. I slike tilfeller bør du være klar over at bivirkningene kan bli mer plagsomme.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Lege må vurdere fordelene og mulig risiko forbundet med å gi deg vaksinen.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene som står oppført i pkt. 4. "Bivirkninger" kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Foclivia inneholder tiomersal

Foclivia inneholder tiomersal som konserveringsmiddel, og du kan få en allergisk reaksjon. Informer legen hvis du har kjente allergier.

Foclivia inneholder natrium og kalium

Foclivia inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) og mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per dose. Legemidlet er i hovedsak natrium- og kaliumfritt.

3. Hvordan Foclivia gis

Legen eller sykepleieren gir vaksinen i samsvar med offisielle anbefalinger.

En dose (0,5 ml) av vaksinen injiseres inn i overarmen (deltamuskelen) eller øvre del av låret, avhengig av muskemassen.

Ytterligere en dose av vaksinen bør gis etter et intervall på minst 3 uker.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Foclivia forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste akuttmottak dersom du får følgende bivirkning – du kan trenge umiddelbart legetilsyn eller sykehusinnleggelse:

- pustevansker, svimmelhet, svak og rask puls samt hudutslett, som er symptomer på en anafylaktisk reaksjon (en svært alvorlig allergisk reaksjon)

Bivirkningene som er presentert nedenfor har forekommet med Foclivia i kliniske undersøkelser:

Milde bivirkninger

Svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere):

- Smerter/ømhet på injeksjonsstedet
- Hard hud på injeksjonsstedet
- Rødhet på injeksjonsstedet
- Hevelse på injeksjonsstedet
- Blåmerker på injeksjonsstedet*
- Muskelsmerter
- Hodepine
- Tretthet (fatigue)
- Generell sykdomsfølelse
- Frysninger
- Svetteing*
- Kvalme*
- Endring i spisevaner**
- Diaré
- Oppkast
- Svetteing og uvanlig svetteing**
- Søvnighet**
- Irritabilitet**
- Uvanlig gråting**
- Feber***

**Rapportert som Vanlig hos voksne og eldre*

***Rapportert kun hos spedbarn og småbarn i alderen 6–35 måneder*

****Rapportert som Svært vanlig kun hos barn i alderen 6 måneder–8 år. Rapportert som Vanlig hos ungdom og voksne i alderen 9–60 år og Mindre vanlig hos eldre (over 61 år)*

Vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere):

- Leddsmerter
- Blødning på injeksjonsstedet
- Manglende appetitt

Mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere):

- Urticaria (elveblest)

Disse bivirkningene er vanligvis milde og går over i løpet av 3 dager uten behandling. Hvis de vedvarer, KONTAKT DIN LEGE.

Uønskede effekter hos pasienter med underliggende langvarige medisinske problemer, som f.eks. diabetes, lungesykdom eller hjerteproblemer, og nedsatt immunforsvar (immunkompromitert), som f.eks. hiv-pasienter

Kvalme, leddsmerter, diaré og manglende appetitt ble rapportert som svært vanlige i denne befolkningsgruppen. I tillegg ble oppkast rapportert som vanlig.

Andre sjeldne bivirkninger som er rapportert etter rutinemessig bruk:

De andre bivirkningene som er listet opp under har forekommet i dagene og ukene etter vaksinasjon med en annen vaksine kalt Focetria H1N1v, som likner på Foclivia og med samme adjuvant. Disse bivirkningene kan forekomme ved bruk av Foclivia.

- Generaliserte hudreaksjoner inkludert
 - Kløe
 - Utslett eller hevelse i huden eller slimhinnene
 - Angioødem (unormale hevelser i huden, vanligvis rundt øynene, leppene, tungen, hendene eller føttene på grunn av en allergisk reaksjon).
- Mage- og tarmsplager som:
 - Magesmerter
- Svimmelhet, søvnighet
- Nevrologiske sykdommer som
 - Kraftig stikkende eller bankende smerte langs en eller flere nerver
 - Prikking
 - Kramper
 - Nevritt (betennelse i nervene)
 - Synkope eller presynkope (besvimelse eller følelse av å skulle besvime)
- Hovne lymfeknuter, hjertebank (ujevne eller kraftige hjerteslag), takykardi (raskere hjerteslag enn normalt), svakhet, smerter i ekstremitetene, hoste og asteni (uvanlig kraftløshet).
- Allergisk reaksjon, muligens med kortpustethet, piping i brystet, hevelse i strupen eller som kan føre til et farlig blodtrykksfall som dersom det ikke behandles kan føre til sjokk. Legen er klar over denne muligheten og har akuttbehandling tilgjengelig for bruk i slike tilfeller.

I tillegg har bivirkningene som er listet opp under har forekommet i dagene og ukene etter vaksinasjoner med adjuvanterte og ikke-adjuvanterte vaksiner som rutinemessig gis hvert år for å forebygge sesonginfluensa. Disse bivirkningene kan forekomme med Foclivia.

- Lavt antall blodplater kan føre til blødning eller blåmerker.
- Vaskulitt (betennelse i blodårene som kan føre til hudutslett, leddsmerter og nyreproblemer).
- Erythema multiforme (en type allergisk hudreaksjon som forekommer som respons på legemidler, infeksjoner eller sykdom).
- Nevrologiske sykdommer som encefalomyelitt (betennelse i sentralnervesystemet) og en type lammelse som er kjent som Guillain-Barré syndrom.
- Hevelse, smerter og rødhet på injeksjonsstedet som brer seg mer enn 10 cm og varer i over én uke (cellulitt-aktig reaksjon på injeksjonsstedet).
- Utbredt hevelse som varer i over én uke i ekstremiteten der injeksjonen ble satt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Foclivia

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Skal ikke fryses. Vaksinen skal kastes hvis den har vært frosset. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Foclivia

- Virkestoff:

Virkestoffene i vaksinen er rensede virusproteiner (kalt hemagglutinin og nevraminidase). De er isolert fra overflaten på influensaviruspartikler, som er dyrket i befruktete egg fra friske høner og inaktivert med formaldehyd. Disse virusproteinene er laget av influensavirusstammen som er overensstemmende med Verdens helseorganisasjons anbefalinger og EUs bestemmelse ved en offisielt erklært pandemisituasjon.

En dose (0,5 ml) av vaksinen inneholder minst 7,5 mikrogram med hemagglutinin fra følgende anbefalte influensavirusstamme:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vaksinen inneholder en "adjuvans" (en substans som inneholder squalen) for å stimulere en bedre respons. Adjuvansen inneholder også polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en sitratbuffer (natriumsitrat, sitronsyre).

- Andre innholdsstoffer:

Andre innholdsstoffer er: tiomersal, natriumklorid, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumfosfatdihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, kalsiumkloriddihydrat, og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Foclivia ser ut og innholdet i pakningen

Foclivia er en melkehvit væske.

Den leveres i et hetteglass som inneholder ti doser (0,5 ml hver) til injeksjon.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italia

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Foclivia har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet av vitenskapelige grunner. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Flerdosehetteglass: Hetteglass som inneholder 10 doser (0,5 ml hver) til injeksjon.

Instruksjoner for administrering av vaksinen:

Vaksinen skal ikke under noen omstendigheter settes intravaskulært eller intradermalt. Det finnes ingen data for bruk av Foclivia gitt via subkutan administrasjon.

Rist forsiktig flerdosehetteglasset før hvert uttrekk av en dose (0,5 ml) av vaksinen i en sprøyte. Etter risting skal Foclivia se ut som en melkehvit suspensjon.

Selv om Foclivia i flerdosehetteglass inneholder et konserveringsmiddel som hemmer mikrobiell vekst, er det brukeren sitt ansvar å gjøre risikoen for kontaminasjon av flerdosehetteglasset under uttrekk av hver dose så liten som mulig.

Registrer datoen og klokkeslettet for uttrekket av første dose på hetteglassetiketten.

Mellom bruk må flerdosehetteglasset settes tilbake på et sted som oppfyller de anbefalte oppbevaringsbetingelsene på mellom 2 og 8 °C. Flerdosehetteglasset bør brukes innen 24 timer etter første uttrekk.

Tilgjengelige data antyder at flerdosehetteglass kan brukes i inntil 72 timer etter det første uttrekket, selv om slik forlenget oppbevaring bør være et unntak og ikke foretrukket praksis.

Ikke anvendt vaksiner samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.