

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande stam (X-181) 7,5 mikrogram** per 0,5 ml dos

* odlat i ägg

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvanset MF59C.1 innehåller:

skvalen	9,75 milligram
polysorbat 80	1,175 milligram
sorbitantriolate	1,175 milligram

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension, i förfylld spruta.

Mjölkvit vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaprophylax vid en officiellt deklarerad pandemi (se avsnitt 4.2 och 5.1). Pandemiskt influensavaccin skall användas i enlighet med officiella riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosrekommendationerna tar hänsyn till tillgängliga data från pågående kliniska studier med friska försökspersoner av vilka de flesta gavs en enkel dos Focetria (H1N1) och från kliniska studier med friska försökspersoner som gavs två doser av en version av Focetria som innehåller HA som hämtats från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

För vissa åldersgrupper finns det begränsade data (vuxna över 60 års ålder) eller inga data (barn under 6 månader) för en eller båda versionerna av Focetria i enlighet med avsnitt 4.8 och 5.1.

Dosering

Vuxna (18-60 år):

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.

Immunogenicitetsdata som inhämtats tre veckor efter administrering av Focetria (H1N1) antyder i kliniska studier att en enkel dos kan vara tillräcklig. Om en andra dos administreras, bör det finnas ett intervall på minst tre veckor mellan den första och den andra dosen.

Äldre (>60 år):

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.
En andra dos vaccin bör ges efter ett intervall på minst tre veckor. Se avsnitt 5.1.

Barn och ungdomar från 9 till 17 år:

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.
Immunogenicitetsdata som inhämtats tre veckor efter administrering av Focetria antyder i kliniska studier att en enkel dos kan vara tillräcklig. Om en andra dos administreras, bör det finnas ett intervall på minst tre veckor mellan den första och den andra dosen.

Barn från 3 till 8 år:

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.
Immunogenicitetsdata visar att det finns en ytterligare immunrespons på en andra dos på 0,5 ml som administreras efter ett intervall på tre veckor.
Vid användning av en andra dos bör man beakta informationen som tillhandahålls i avsnitt 5.1.

Barn från 6 månader till 35 månader:

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.
En andra dos vaccin bör ges efter ett intervall på minst tre veckor.

Barn yngre än 6 månader:

Vaccinering rekommenderas inte för närvarande för denna åldersgrupp.

Det rekommenderas att patienter som får en första dos av Focetria bör slutföra vaccinationskuren med Focetria (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Vaccinet skall ges som en intramuskulär injektion, helst i deltoideusmuskeln eller anterolateralt i låret (beroende på muskelmassan).

4.3 Kontraindikationer

Tidigare anafylaktisk (dvs. livshotande) reaktion mot någon av de ingående komponenterna i vaccinet eller rests substanser (ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycin- och neomycinsulfat, formaldehyd och cetylmetylammoniumbromid [CTAB]). Om det bedöms vara nödvändigt med vaccination skall utrustning för återupplivning finnas omedelbart tillgänglig om behov uppstår.

Se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet krävs vid administrering av detta vaccin till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnen, och mot rests substanser (ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycin- och neomycinsulfat, formaldehyd och cetyltrimetylammoniumbromid [CTAB]).

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

Om den pandemiska situationen tillåter, bör immunisering skjutas upp hos patienter med allvarlig febersjukdom eller akut infektion.

Focetria skall under inga omständigheter ges intravaskulärt.

Det finns inga data för subkutan administrering av Focetria. Sjukvårdspersonal ska därför väga nyttan mot de potentiella riskerna av administrering av vaccinet till individer med trombocytopeni eller andra

blödningsrubbningsrisker som skulle kontraindicera intramuskulär injektion såvida inte den potentiella nyttan överväger risken för blödningar.

Antikroppssvaret kan vara otillräckligt hos patienter med endogen eller iatrogen immunosuppression.

Ett skyddande immunsvaret på vaccinet kanske ej framkallas hos alla som vaccineras (se avsnitt 5.1).

I de fall en andra dos ska administreras bör man vara medveten om att det inte finns några säkerhets-, immunogenicitets- eller effektivitetsdata som stödjer utbytbarhet mellan Focetria och andra H1N1-pandemivacciner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Focetria (H1N1) får administreras samtidigt med ett annat icke-adjuvanterande vaccin mot säsongsbunden influensa. Data från samtidig administrering av Focetria (H1N1) med ett icke-adjuvanterande subunit-vaccin mot säsongsbunden influensa hos friska vuxna i åldrarna 18-60 tydde inte på någon interferens i immunsvaret mot Focetria.

Immunresponsen mot de säsongsbundna antigenerna var tillfredsställande.

Samtidig administrering förknippades inte med högre frekvenser av lokala eller systemiska reaktioner i jämförelse med administrering av endast Focetria.

Samma studie påvisade att föregående administrering av adjuvanterade eller icke-adjuvanterade vaccin mot säsongsbunden influensa till vuxna och äldre inte påverkar immunresponsen för Focetria.

Därför indikerar data att Focetria kan administreras samtidigt med icke-adjuvanterade vaccin mot säsongsbunden influensa (injektionerna utförs i motsatta extremiteter).

Det finns inga data om samtidig administrering av Focetria och andra vacciner.

Om samtidig administrering med ett annat vaccin övervägs skall vaccinationerna ges i olika extremiteter. Det bör noteras att biverkningarna kan intensifieras.

Efter influensavaccination kan falskt positiva testresultat erhållas vid serologitester med ELISA-metoden för identifiering av antikroppar mot humant immunbristvirus-1 (HIV-1), hepatit C-virus och framför allt HTLV-1. I sådana fall är Western Blot-metoden negativ. Dessa övergående, falskt positiva resultat kan vara en följd av IgM-produktion som svar på vaccinet.

4.6 Graviditet och amning

För närvarande saknas data om användning av Focetria vid graviditet. Data från gravida kvinnor som vaccinerats med olika inaktiverade, icke adjuvanterade säsongsvacciner tyder inte på missbildningar eller fetal eller neonatal toxicitet.

En djurstudie med H5N1-prototypvaccin tydde inte på några reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Användningen av Focetria kan övervägas under graviditet om detta anses vara nödvändigt, om man tar hänsyn till de officiella rekommendationerna.

Focetria kan ges till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa av effekterna som nämns i avsnitt 4.8 "Biverkningar" kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

- Kliniska prövningar

De rapporterade biverkningarna listas enligt följande frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$),

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Vuxna och äldre

I en pågående klinisk prövning fick 131 vuxna och 123 äldre personer två doser på 7,5 µg Focetria (H1N1) pandemiskt vaccin. Säkerhetsprofilen för Focetria liknade profilen för prototypvaccinen av H5N1-typ. De flesta biverkningarna var av mild natur och kort varaktighet. Förekomsten av symptom hos försökspersoner över 60 år var i allmänhet lägre jämfört med hos åldersgruppen 18-60 år.

Mycket vanliga:

smärta, förhårdnad och hudrodnad, myalgi, huvudvärk, svettningar, allmän sjukdomskänsla och trötthet

I kliniska prövningar med olika formuleringar (H5N3, H9N2 och H5N1) exponerades cirka 3 400 försökspersoner för prototypvaccin. De flesta reaktionerna var lindriga till sin art, kortvariga och kvalitativt likartade dem som framkallas av konventionella vacciner mot den årliga influensan. Det är allmän vedertaget att adjuvanseffekten som förstärker immunogeniciteten är associerad med en något högre frekvens av lokala reaktioner (vanligen lindrig smärta) jämfört med konventionella, icke adjuvanterade influensavacciner. Det var färre reaktioner efter den andra vaccinationen än efter den första.

Biverkningar från kliniska prövningar med prototypvaccinet är listade nedan (se avsnitt 5.1 för mer information om prototypvacciner och Focetria).

Incidensen av biverkningar som observerades hos försökspersoner över 60 år var lägre jämfört med dem i åldersgruppen 18–60 år.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanlig: huvudvärk

Sällsynt: konvulsioner

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: svettning

Mindre vanlig: urticaria

Sällsynt: ögonsvullnad

Muskuloskeletala systemet, bindväv och ben

Mycket vanlig: myalgi

Vanlig: artralgi

Magtarmkanalen

Vanlig: Illamående

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Mycket vanliga: svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, trötthet, allmän sjukdomskänsla och frossa.

Vanliga: ekkymos vid injektionsstället och feber

Mindre vanliga: influensaliknande sjukdom

Sällsynta: anafylaxi

De vanliga reaktionerna försvinner vanligen inom 1–2 dagar utan behandling.

Barn och ungdomar från 6 månader till 17 år

Kliniska prövningar med Focetria (H1N1)

Preliminära säkerhetsdata efter den första och andra dosen för barn och ungdomar tyder på en säkerhetsprofil som är jämförbar med den som rapporterades för prototypvaccinet H5N1.

Biverkningar under veckan efter det första vaccineringsstillfället hos 87 barn i åldrarna 3-8 år och 95 barn och ungdomar i åldrarna 9 -17 år som gavs 7,5 µg- formuleringen rapporterades enligt följande:

	Injektion 1	Injektion 2
Barn (3 till 8 år)	N=87	N=85
Biverkningar av någon typ	67%	61%
Lokala	56%	49%
Systemiska	32%	31%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Andra biverkningar	13%	15%
Ungdomar (9 till 17 år)	N=95	N=94
Biverkningar av någon typ	67%	55%
Lokala	60%	49%
Systemiska	38%	26%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Andra biverkningar	11%	9%

Data hos barn och ungdomar i åldrarna 3-17 år antyder en liten minskning av reaktogeniciteten efter den andra dosen, utan öknings av feberfrekvensen.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterades hos barn och ungdomar i åldrarna 3 till 17 år: Smärta, induration och hudrodnad, allmän sjukdomskänsla, myalgi, huvudvärk och trötthet.

Data från 81 barn i åldrarna 12-35 månader som gavs 7,5 µg- formuleringen, visade att veckan efter det första vaccineringsstillfället rapporterade 68 % av försökspersonerna åtminstone en biverkning av någon typ, 49 % av försökspersonerna rapporterade lokala reaktioner vid injektionsområdet och 53 % av försökspersonerna rapporterade systemiska reaktioner.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterades hos barn i åldrarna 12 till 35 månader:

Ömhet, induration och hudrodnad, irritabilitet, onormalt gråtande, sömnighet, diarré och förändrade ätvanor.

Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) har rapporterats av 14 % av försökspersonerna i åldrarna 12-35 månader med en försöksperson (1 %) som rapporterade feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Kliniska prövningar med prototypvaccinet H5N1

En klinisk prövning utfördes med ett H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1-adjuvans på 471 barn i åldrarna 6 månader till 17 år. Två vaccindoser innehållande H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) vid en dos på 7,5 µg hemagglutinin [HA]/dos med MF59C.1-adjuvans administrerades med tre veckors mellanrum. Effekten av administreringen av en boosterdos tolv månader efter den andra dosen har också utvärderats.

Lokal och systemisk reaktogenicitet övervakades under veckan efter vaccinationen. Efter den första administreringen var lokala reaktioner mer frekventa vid påföljande administreringar, i alla åldrar. De flesta systemiska reaktionerna uppkom inom tre dagar efter vaccination och var övergående och hade lindrig till måttlig svårighetsgrad.

I dessa åldersgrupper var reaktionsfrekvensen per dos högre än den som rapporterades för vuxna och äldre. Även en högre frekvens av feber $> 39,0^{\circ}\text{C}$ observerades.

Systemiska biverkningar som rapporterades som mycket vanliga per dos i åldersgruppen 6–35 månader var irritabilitet, onormal gråt, sömnhet, diarré och förändrade ätvanor. Hos barn var huvudvärk och trötthet mycket vanliga systemiska biverkningar. Hos ungdomar var de mycket vanliga biverkningarna sjukdomskänsla, myalgi, huvudvärk, trötthet, svettningar, illamående och frossa.

Procentandelar av patienter med väntade och oväntade reaktioner anges nedan:

	Injektion 1	Injektion 2
Småbarn (6 till 35 månader)	N=145	N=138
Lokala	47 %	46 %
Systemiska	59 %	51 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 %/1 %/0 %	12 %/3 %/0 %
Andra biverkningar	54 %	49 %
Barn (3 till 8 år)	N=96	N=93
Lokala	66 %	58 %
Systemiska	32 %	33 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 %/1 %/0 %	2 %/0 %/0 %
Andra biverkningar	36 %	31 %
Ungdomar (9 till 17 år)	N=93	N=91
Lokala	81 %	70 %
Systemiska	69 %	52 %
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 %/0 %/0 %	1 %/0 %/0 %
Andra biverkningar	30 %	27 %

Uppföljning efter marknadsintroduktion

Focetria (H1N1)

Utöver biverkningarna som har rapporterats under de kliniska prövningarna, har följande rapporterats under uppföljning efter marknadsintroduktion för Focetria H1N1:

Blodet och lymfsystemet

Lymfadenopati.

Hjärtat

Hjärtklappning, takykardi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvaghet, smärtor i extremiteter.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Hosta.

Hud och subkutan vävnad

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

Magtarmkanalen

Störningar i magtarmkanalen som illamående, kräkningar, buksmärtor och diarré.

Centrala och perifera nervsystemet

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

Immunsystemet

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

Dessutom, har följande biverkningar rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktion av säsongsbundna trivalenta vacciner i alla åldersgrupper och med det MF59-adjuvanterade, säsongsbundna trivalenta vaccinet med liknande sammansättning som Focetria (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat med MF59C.1), licensierade för användning till äldre patienter över 65 år:

Sällsynta:

Övergående trombocytopeni.

Mycket sällsynta:

Vaskulit med övergående njurpåverkan och erythema exsudativum multiforme.
Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit och Guillain-Barrés syndrom.

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influenzavaccin, ATC-kod J07BB02.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att regelbundet granska all ny information som kan bli tillgänglig och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

Prototypvacciner innehåller influensaantigener som skiljer sig från dem i aktuella cirkulerande influensavirus. Dessa antigener kan betraktas som ”nya” antigener och simulerar en situation där målpopulationen för vaccinet är immunologiskt naiv. Data som erhålls med ett prototypvaccin ger stöd för en vaccinationsstrategi som sannolikt kommer att användas för det pandemiska vaccinet: kliniska data avseende immunogenicitet, säkerhet och reaktogenicitet som erhålls med prototypvacciner är relevanta för pandemiska vacciner.

Kliniska studier med Focetria (H1N1) tillhandahåller för närvarande:

- Tillgängliga säkerhets- och immunogenicitetsdata som inhämtats efter administrering av en eller två doser med Focetria (H1N1) till friska barn och ungdomar i åldrarna 3-17 år och till friska vuxna, inklusive äldre personer.

Kliniska studier i vilka en version av Focetria som innehåller HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) administrerades dag 1 och dag 22 tillhandahåller:

- Säkerhets- och immunogenicitetsdata hos friska barn och ungdomar i åldrarna 6 månader till 17 år och hos vuxna, inklusive äldre personer.

Immunrespons för Focetria (H1N1)

- Studier på vuxna och äldre

Immunogenicitetsresultat för två doser med 7,5 µg Focetria (H1N1) pandemiskt vaccin från den pågående kliniska studien för vuxna och äldre personer visas nedan.

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till A/H1N1 hos vuxna och äldre, mätta med HI-analys efter administrering av 7,5 µg Focetria, var följande:

	Vuxna (18-60 år)			
Anti-HA antikropp	21 dagar efter 1:a dosen (dag 22)		21 dagar efter 2:a dosen (dag 43)	
	Totalt N=120	Seronegativ vid baslinje N=46	Totalt N=120	Seronegativ vid baslinje N=46
Seroprotektions- frekvens (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonversion eller Betydande ökning (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* uppmätt via HI-analys

** geometrisk genomsnittskvot för HI

	Äldre personer (>60 år)			
Anti-HA antikropp	21 dagar efter 1:a dosen (dag 22)		21 dagar efter 2:a dosen (dag 43)	
	Totalt N=117	Seronegativ vid baslinje N=25	Totalt N=117	Seronegativ vid baslinje N=25
Seroprotektions- frekvens (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)
Serokonversion eller Betydande ökning (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Studier på barn

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H1N1 hos barn och ungdomar i åldrarna 9-17 år, mätta med HI-analys efter administrering av 7,5 µg Focetria, var följande:

	Barn och ungdomar (9-17 år)			
Anti-HA antikropp	21 dagar efter 1:a dosen (dag 22)		21 dagar efter 2:a dosen (dag 43)	
	Totalt N=88	Seronegativ vid baslinje N=51	Totalt N=88	Seronegativ vid baslinje N=51
Seroprotektions- frekvens (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonversion eller Betydande ökning (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* uppmätt via HI-analys

** geometrisk genomsnittskvot för HI

^ Ytterligare data kommer att bli tillgängliga från samma studie.

Data för responsen på en andra dos som administrerades efter ett intervall på tre veckor påvisade en ökning av övergripande GMT från 793 till 1 065 (N=88) och en ökning av GMT från 522 till 870 hos barn som var seronegativa vid baslinjen (N=51).

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H1N1 hos barn i åldrarna 3-8 år, mätta med HI-analys efter administrering av 7,5 µg Focetria, var följande:

Anti-HA antikropp	Barn (3-8 år)			
	21 dagar efter 1:a dosen (dag 22)		21 dagar efter 2:a dosen (dag 43)	
	Totalt N=70	Seronegativ vid baslinje N=48	Totalt N=70	Seronegativ vid baslinje N=48
Seroprotektions- frekvens (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonversion eller Betydande ökning (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Data för responsen på en andra dos som administrerades efter ett intervall på tre veckor påvisade en ökning av övergripande GMT från 319 till 702 (N=70) och en ökning av GMT från 247 till 726 hos barn som var seronegativa vid baslinjen (N=48).

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H1N1 hos barn i åldrarna 12-35 månader, mätta med HI-analys efter en enkel dos med 7,5 µg Focetria, var följande:

Anti-HA antikropp	Barn (12-35 månader)	
	Totalt N=80	Seronegativ vid baslinje N=53
Seroprotektionsfrekvens (Dag 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (Dag 22 till Dag 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Serokonversion eller Betydande ökning (Dag 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Begränsade data för responsen på en andra dos som administrerades efter ett intervall på tre veckor påvisade en ökning av övergripande GMT från 333 till 976 (N=871) och en ökning av GMT från 237 till 776 hos barn som var seronegativa vid baslinjen (N=46).

Immunrespons för prototypvaccinet H5N1:

- Studier på vuxna och äldre

En klinisk prövning gjordes med ett H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1-adjuvans på 486 friska vuxna försökspersoner. Två doser vaccin innehållande H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemagglutinin [HA]/dos) med MF59C.1-adjuvans gavs med tre veckors mellanrum.

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos vuxna, mätta med SRH-test var följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	41 % (95 % CI: 33-49)	86 % (95 % CI: 79-91)
Serokonversionsfrekvens	39 % (95 % CI: 31-47)	85 % (95 % CI: 79-91)
Serokonversionsfaktorn**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos försökspersoner över 60 år, mätta med SRH-test, var följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	53 % (95 % CI: 42-64)	81 % (95 % CI: 71-89)
Serokonversionsfrekvens	45 % (95 % CI: 34-56)	71 % (95 % CI: 60-81)
Serokonversionsfaktorn**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

Begränsade data för persistensen av antikroppar hos äldre personer som har vaccinerats med H5N1-prototypvaccin visade att upp till 50 % av patienterna uppvisade seroprotektion vid sex månader.

Korsreaktivitet för höggradigt patogena varianter av A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) hos patienter som är 18 år och äldre.

Analys av immunogenicitet utfördes för influensa A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) med HI, SHR och MN och för influensa A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) med HI och MN på sera som samlats in 3 veckor efter den andra vaccinationen (dag 43) och 3 veckor efter boostervaccinationen (dag 223). I båda åldersgrupperna ökade svaren på de heterologa stammarna markant efter boostervaccination med prototypvaccinet med samtliga använda analyser.

- Studier på barn

En klinisk studie utfördes med ett H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1-adjuvans på 471 barn i åldrarna 6 månader till 17 år. Två doser vaccin innehållande H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) vid en dos på 7,5 µg hemagglutinin [HA]/dos med MF59C.1-adjuvans gavs med tre veckors mellanrum.

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos de små barnen i åldrarna 6–35 månader mätt med SRH-test var enligt följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	47 % (CI: 38–55)	100 % (CI: 97–100)
Serokonversionsfrekvens	44 % (CI: 36–53)	98 % (CI: 95–100)
Serokonversionsfaktor	2,67 (2,24–3,18)	16 (14–18)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos barnen i åldrarna 3–8 år mätt med SRH-test var enligt följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	54 % (CI: 44–65)	100 % (CI: 96–100)
Serokonversionsfrekvens	56 % (CI: 45–66)	100 % (CI: 96–100)
Serokonversionsfaktor	3,34 (2,74–4,06)	15 (13–17)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos ungdomarna i åldrarna 9–17 år mätt med SRH-test var enligt följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	59 % (CI: 48–69)	100 % (CI: 96–100)
Serokonversionsfrekvens	57 % (CI: 46–67)	99 % (CI: 94–100)
Serokonversionsfaktor	3,87 (3,25–4,61)	14 (12–16)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

- Stödjande studier

I två dosutvärderingsstudier fick 78 vuxna ett adjuvanterat prototypvaccin (H5N3 eller H9N2). Två doser vaccin med stammen H5N3 (A/Duck/Singapore/97) i 3 olika doseringar (7,5, 15 och 30 µg HA/dos) gavs med tre veckors mellanrum.

Serumprover testades mot det ursprungliga H5N3-viruset och även mot ett antal olika H5N1-isolat. Serologiska svar erhållna med SRH-test visade att 100 % av försökspersonerna uppnådde seroprotektion och 100 % serokonverterade efter två injektioner av 7,5 µg. Dessutom konstaterades att det adjuvanterade vaccinet inducerade antikroppar som gav korsskydd mot de H5N1-stammar som isolerades 2003 och 2004 vilka uppvisade viss antigen drift jämfört med de ursprungliga stammarna.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data erhållna med prototypvaccinet (MF59C.1-adjuvanterat H5N1-vaccin) och med säsongsvaccin som innehåller MF59C.1-adjuvanset visade inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende effektivitet, allmäntoxicitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid,
Kaliumklorid,
Kaliumdivätefosfat,
Dinatriumfosfatdihydrat,
Magnesiumkloridhexahydrat,

Kalciumkloriddihydrat,
Natriumcitrat,
Citronsyra,
Vatten för injektionsvätskor.

För adjuvanset, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml i förfylld spruta (typ 1-glas) med kolvpropp (brombutylgummi). Förpackningar med 1 och 10 styck.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vaccinet skall vara rumstempererat när det används. Skakas varsamt före användning.
Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italien.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02/05/2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2010

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Focetria injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Pandemiskt influensavaccin (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-liknande stam (X-181) 7,5 mikrogram** per 0,5 ml dos

* odlat i ägg

** uttryckt i mikrogram hemagglutinin.

Adjuvanset MF59C.1 innehåller:

skvalen	9,75 milligram
polysorbat 80	1,175 milligram
sorbitantriöleat	1,175 milligram

Hjälpämnen:

tiomersal	0,05 milligram
-----------	----------------

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension.

Mjölkvit vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Influensaprophylax vid en officiellt deklarerad pandemi (se avsnitt 4.2 och 5.1). Pandemiskt influensavaccin skall användas i enlighet med officiella riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosrekommendationerna tar hänsyn till tillgängliga data från pågående kliniska studier med friska försökspersoner av vilka de flesta gavs en enkel dos Focetria (H1N1) och från kliniska studier med friska försökspersoner som gavs två doser av en version av Focetria som innehåller HA som hämtats från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

För vissa åldersgrupper finns det begränsade data (vuxna över 60 års ålder) eller inga data (barn under 6 månader) för en eller båda versionerna av Focetria i enlighet med avsnitt 4.8 och 5.1.

Dosering

Vuxna (18-60 år):

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.

Immunogenicitetsdata som inhämtats tre veckor efter administrering av Focetria (H1N1) antyder i kliniska studier att en enkel dos kan vara tillräcklig. Om en andra dos administreras, bör det finnas ett intervall på minst tre veckor mellan den första och den andra dosen.

Äldre (>60 år):

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.

En andra dos vaccin bör ges efter ett intervall på minst tre veckor. Se avsnitt 5.1.

Barn och ungdomar från 9 till 17 år:

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.

Immunogenicitetsdata som inhämtats tre veckor efter administrering av Focetria antyder i kliniska studier att en enkel dos kan vara tillräcklig. Om en andra dos administreras, bör det finnas ett intervall på minst tre veckor mellan den första och den andra dosen.

Barn från 3 till 8 år:

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.

Immunogenicitetsdata visar att det finns en ytterligare immunrespons på en andra dos på 0,5 ml som administreras efter ett intervall på tre veckor.

Vid användning av en andra dos bör man beakta informationen som tillhandahålls i avsnitt 5.1.

Barn från 6 månader till 35 månader:

En dos om 0,5 ml vid utsatt datum.

En andra dos vaccin bör ges efter ett intervall på minst tre veckor.

Barn yngre än 6 månader:

Vaccinering rekommenderas inte för närvarande för denna åldersgrupp.

Det rekommenderas att patienter som får en första dos av Focetria bör slutföra vaccinationskuren med Focetria (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Vaccinet skall ges som en intramuskulär injektion, helst i deltoideusmuskeln eller anterolateralt i låret (beroende på muskelmassan).

4.3 Kontraindikationer

Tidigare anafylaktisk (dvs. livshotande) reaktion mot någon av de ingående komponenterna i vaccinet eller rests substanser (ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycin- och neomycinsulfat, formaldehyd och cetylmetylammoniumbromid [CTAB]). Om det bedöms vara nödvändigt med vaccination skall utrustning för återupplivning finnas omedelbart tillgänglig om behov uppstår. Se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet krävs vid administrering av detta vaccin till personer med känd överkänslighet (annan än anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnen, mot tiomersal och mot rests substanser (ägg och kycklingprotein, ovalbumin, kanamycin- och neomycinsulfat, formaldehyd och cetyltrimetylammoniumbromid [CTAB]).

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

Om den pandemiska situationen tillåter, bör immunisering skjutas upp hos patienter med allvarlig febersjukdom eller akut infektion.

Focetria skall under inga omständigheter ges intravaskulärt

Det finns inga data för subkutan administrering av Focetria. Sjukvårdspersonal ska därför väga nyttan mot de potentiella riskerna av administrering av vaccinet till individer med trombocytopeni eller andra blodsjukdomar som skulle kontraindicera intramuskulär injektion såvida inte de potentiella nyttan överväger risken för blödningar.

Antikroppssvaret kan vara otillräckligt hos patienter med endogen eller iatrogen immunosuppression.

Ett skyddande immunsvår på vaccinet kanske ej framkallas hos alla som vaccineras (se avsnitt 5.1).

I de fall en andra dos ska administreras bör man vara medveten om att det inte finns några säkerhets-, immunogenicitets- eller effektivitetsdata som stödjer utbytbarhet mellan Focetria och andra H1N1-pandemivacciner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Focetria (H1N1) får administreras samtidigt med ett annat icke-adjuvanterande vaccin mot säsongsbunden influensa. Data från samtidig administrering av Focetria (H1N1) med ett icke-adjuvanterande subunit-vaccin mot säsongsbunden influensa hos friska vuxna i åldrarna 18-60 tydde inte på någon interferens i immunsvaret mot Focetria.

Immunresponsen mot de säsongsbundna antigenerna var tillfredsställande.

Samtidig administrering förknippades inte med högre frekvenser av lokala eller systemiska reaktioner i jämförelse med administrering av endast Focetria.

Samma studie påvisade att föregående administrering av adjuvanterade eller icke-adjuvanterade vaccin mot säsongsbunden influensa till vuxna och äldre inte påverkar immunresponsen för Focetria.

Därför indikerar data att Focetria kan administreras samtidigt med icke-adjuvanterade vaccin mot säsongsbunden influensa (injektionerna utförs i motsatta extremiteter).

Det finns inga data om samtidig administrering av Focetria och andra vacciner.

Om samtidig administrering med ett annat vaccin övervägs skall vaccinationerna ges i olika extremiteter. Det bör noteras att biverkningarna kan intensifieras.

Efter influensavaccination kan falskt positiva testresultat erhållas vid serologitester med ELISA-metoden för identifiering av antikroppar mot humant immunbristvirus-1 (HIV-1), hepatit C-virus och framför allt HTLV-1. I sådana fall är Western Blot-metoden negativ. Dessa övergående, falskt positiva resultat kan vara en följd av IgM-produktion som svar på vaccinet.

4.6 Graviditet och amning

För närvarande saknas data om användning av Focetria vid graviditet. Data från gravida kvinnor som vaccinerats med olika inaktiverade, icke adjuvanterade säsongsvacciner tyder inte på missbildningar eller fetal eller neonatal toxicitet.

En djurstudie med H5N1-prototypvaccin tydde inte på några reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Användningen av Focetria kan övervägas under graviditet om detta anses vara nödvändigt, om man tar hänsyn till de officiella rekommendationerna.

Focetria kan ges till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa av effekterna som nämns i avsnitt 4.8 "Biverkningar" kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

- Kliniska prövningar

De rapporterade biverkningarna listas enligt följande frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$),

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad:

Vuxna och äldre

I en pågående klinisk prövning fick 131 vuxna och 123 äldre personer två doser på 7,5 µg Focetria (H1N1) pandemiskt vaccin. Säkerhetsprofilen för Focetria liknade profilen för prototypvaccinen av H5N1-typ. De flesta biverkningarna var av mild natur och kort varaktighet. Förekomsten av symptom hos försökspersoner över 60 år var i allmänhet lägre jämfört med hos åldersgruppen 18-60 år.

Mycket vanliga:

smärta, förhårdnad och hudrodnad, myalgi, huvudvärk, svettningar, allmän sjukdomskänsla och trötthet

I kliniska prövningar med olika formuleringar (H5N3, H9N2 och H5N1) exponerades cirka 3 400 försökspersoner för prototypvaccin. De flesta reaktionerna var lindriga till sin art, kortvariga och kvalitativt likartade dem som framkallas av konventionella vacciner mot den årliga influensan. Det är allmän vedertaget att adjuvanseffekten som förstärker immunogeniciteten är associerad med en något högre frekvens av lokala reaktioner (vanligen lindrig smärta) jämfört med konventionella, icke adjuvanterade influensavacciner. Det var färre reaktioner efter den andra vaccinationen än efter den första.

Biverkningar från kliniska prövningar med prototypvaccinet är listade nedan (se avsnitt 5.1 för mer information om prototypvacciner och Focetria).

Incidensen av biverkningar som observerades hos försökspersoner över 60 år var lägre jämfört med dem i åldersgruppen 18–60 år.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanlig: huvudvärk

Sällsynt: konvulsioner

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: svettning

Mindre vanlig: urticaria

Sällsynt: ögonsvullnad

Muskuloskeletala systemet, bindväv och ben

Mycket vanlig: myalgi

Vanlig: artralgi

Magtarmkanalen

Vanlig: Illamående

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, trötthet, allmän sjukdomskänsla och frossa.

Vanliga: ekkymos vid injektionsstället och feber

Mindre vanliga: influensaliknande sjukdom
Sällsynta: anafylaxi

De vanliga reaktionerna försvinner vanligen inom 1–2 dagar utan behandling.

Barn och ungdomar från 6 månader till 17 år

Kliniska prövningar med Focetria (H1N1)

Preliminära säkerhetsdata efter den första och andra dosen för barn och ungdomar tyder på en säkerhetsprofil som är jämförbar med den som rapporterades för prototypvaccinet H5N1.

Biverkningar under veckan efter det första vaccineringstillfället hos 87 barn i åldrarna 3-8 år och 95 barn och ungdomar i åldrarna 9 -17 år som gavs 7,5 µg- formuleringen rapporterades enligt följande:

	Injektion 1	Injektion 2
Barn (3 till 8 år)	N=87	N=85
Biverkningar av någon typ	67%	61%
Lokala	56%	49%
Systemiska	32%	31%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Andra biverkningar	13%	15%
Ungdomar (9 till 17 år)	N=95	N=94
Biverkningar av någon typ	67%	55%
Lokala	60%	49%
Systemiska	38%	26%
Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Andra biverkningar	11%	9%

Data hos barn och ungdomar i åldrarna 3-17 år antyder en liten minskning av reaktogeniciteten efter den andra dosen, utan ökning av feberfrekvensen.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterades hos barn och ungdomar i åldrarna 3 till 17 år:
Smärta, induration och hudrodnad, allmän sjukdomskänsla, myalgi, huvudvärk och trötthet.

Data från 81 barn i åldrarna 12-35 månader som gavs 7,5 µg- formuleringen, visade att veckan efter det första vaccineringstillfället rapporterade 68 % av försökspersonerna åtminstone en biverkning av någon typ, 49 % av försökspersonerna rapporterade lokala reaktioner vid injektionsområdet och 53 % av försökspersonerna rapporterade systemiska reaktioner.

Mycket vanliga reaktioner som rapporterades hos barn i åldrarna 12 till 35 månader:

Ömhet, induration och hudrodnad, irritabilitet, onormalt gråtande, sömnighet, diarré och förändrade ätvanor.

Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) har rapporterats av 14 % av försökspersonerna i åldrarna 12-35 månader med en försöksperson (1 %) som rapporterade feber $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Kliniska prövningar med prototypvaccinet H5N1

En klinisk prövning utfördes med ett H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1-adjuvans på 471 barn i åldrarna 6 månader till 17 år. Två vaccindoser innehållande H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) vid en dos på 7,5 µg hemagglutinin [HA]/dos med MF59C.1-adjuvans administrerades med tre veckors mellanrum. Effekten av administreringen av en boosterdos tolv månader efter den andra dosen har också utvärderats.

Lokal och systemisk reaktogenicitet övervakades under veckan efter vaccinationen. Efter den första administreringen var lokala reaktioner mer frekventa vid påföljande administreringar, i alla åldrar.

De flesta systemiska reaktionerna uppkom inom tre dagar efter vaccination och var övergående och hade lindrig till måttlig svårighetsgrad.

I dessa åldersgrupper var reaktionsfrekvensen per dos högre än den som rapporterades för vuxna och äldre. Även en högre frekvens av feber > 39,0 °C observerades.

Systemiska biverkningar som rapporterades som mycket vanliga per dos i åldersgruppen 6–35 månader var irritabilitet, onormal gråt, sömnighet, diarré och förändrade ätvanor. Hos barn var huvudvärk och trötthet mycket vanliga systemiska biverkningar. Hos ungdomar var de mycket vanliga biverkningarna sjukdomskänsla, myalgi, huvudvärk, trötthet, svettningar, illamående och frossa.

Procentandelar av patienter med väntade och oväntade reaktioner anges nedan:

	Injektion 1	Injektion 2
Småbarn (6–35 månader)	N=145	N=138
Lokala	47 %	46 %
Systemiska	59 %	51 %
Feber ≥ 38 °C/ ≥ 39 °C/ ≥ 40 °C	7 %/1 %/0 %	12 %/3 %/0 %
Andra biverkningar	54 %	49 %
Barn (3– 8 år)	N=96	N=93
Lokala	66 %	58 %
Systemiska	32 %	33 %
Feber ≥ 38 °C/ ≥ 39 °C/ ≥ 40 °C	4 %/1 %/0 %	2 %/0 %/0 %
Andra biverkningar	36 %	31 %
Ungdomar (9–17 år)	N=93	N=91
Lokala	81 %	70 %
Systemiska	69 %	52 %
Feber ≥ 38 °C/ ≥ 39 °C/ ≥ 40 °C	0 %/0 %/0 %	1 %/0 %/0 %
Andra biverkningar	30 %	27 %

Uppföljning efter marknadsintroduktion

Focetria (H1N1)

Utöver biverkningarna som har rapporterats under de kliniska prövningarna, har följande rapporterats under uppföljning efter marknadsintroduktion för Focetria H1N1:

Blodet och lymfsystemet

Lymfadenopati.

Hjärtat

Hjärtklappning, takykardi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Asteni

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvagheter, smärtor i extremiteter.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Hosta.

Hud och subkutan vävnad

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

Magtarmkanalen

Störningar i magtarmkanalen som illamående, kräkningar, buksmärtor och diarré.

Centrala och perifera nervsystemet

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

Immunsystemet

Allergiska reaktioner, anafylaxi inklusive dyspné, bronkospasm, laryngealt ödem, som i sällsynta fall leder till chock.

Dessutom har följande biverkningar rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktion av säsongsbundna trivalenta vacciner i alla åldersgrupper och med det MF59-adjuvanterade, säsongsbundna trivalenta vaccinet med liknande sammansättning som Focetria (ytantigen, inaktiverat, adjuvanterat med MF59C.1), licensierade för användning till äldre patienter över 65 år:

Sällsynta

Övergående trombocytopeni.

Mycket sällsynta

Vaskulit med övergående njurpåverkan och erythema exsudativum multiforme.
Neurologiska sjukdomar som encefalomyelit och Guillain-Barrés syndrom.

Tiomersal

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

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Influenzavaccin, ATC-kod J07BB02

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att regelbundet granska all ny information som kan bli tillgänglig och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

Prototypvacciner innehåller influensaantigener som skiljer sig från dem i aktuella cirkulerande influensavirus. Dessa antigener kan betraktas som ”nya” antigener och simulerar en situation där målpopulationen för vaccinet är immunologiskt naiv.

Data som erhålls med ett prototypvaccin ger stöd för en vaccinationsstrategi som sannolikt kommer att användas för det pandemiska vaccinet: kliniska data avseende immunogenicitet, säkerhet och reaktogenicitet som erhålls med prototypvacciner är relevanta för pandemiska vacciner.

Kliniska studier med Focetria (H1N1) tillhandahåller för närvarande:

- Tillgängliga säkerhets- och immunogenicitetsdata som inhämtats efter administrering av en eller två doser med Focetria (H1N1) till friska barn och ungdomar i åldrarna 3-17 år och till friska vuxna, inklusive äldre personer.

Kliniska studier i vilka en version av Focetria som innehåller HA från A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) administrerades dag 1 och dag 22 tillhandahåller:

- Säkerhets- och immunogenicitetsdata hos friska barn och ungdomar i åldrarna 6 månader till 17 år och hos vuxna, inklusive äldre personer.

Immunrespons för Focetria (H1N1)

- Studier på vuxna och äldre

Immunogenicitetsresultat för två doser med 7,5 µg Focetria (H1N1) pandemiskt vaccin från den pågående kliniska studien för vuxna och äldre personer visas nedan.

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till A/H1N1 hos vuxna och äldre, mätta med HI-analys efter administrering av 7,5 µg Focetria, var följande:

	Vuxna (18-60 år)			
Anti-HA antikropp	21 dagar efter 1:a dosen (dag 22)		21 dagar efter 2:a dosen (dag 43)	
	Totalt N=120	Seronegativ vid baslinje N=46	Totalt N=120	Seronegativ vid baslinje N=46
Seroprotektions- frekvens (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Serokonversion eller Betydande ökning (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* uppmätt via HI-analys

** geometrisk genomsnittskvot för HI

	Äldre personer (>60 år)			
Anti-HA antikropp	21 dagar efter 1:a dosen (dag 22)		21 dagar efter 2:a dosen (dag 43)	
	Totalt N=117	Seronegativ vid baslinje N=25	Totalt N=117	Seronegativ vid baslinje N=25
Seroprotektions- frekvens (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)
Serokonversion eller Betydande ökning (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Studier på barn

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H1N1 hos barn och ungdomar i åldrarna 9-17 år, mätta med HI-analys efter administrering av 7,5 µg Focetria, var följande:

	Barn och ungdomar (9-17 år)			
Anti-HA antikropp	21 dagar efter 1:a dosen (dag 22)		21 dagar efter 2:a dosen (dag 43)	
	Totalt N=88	Seronegativ vid baslinje	Totalt N=88	Seronegativ vid baslinje

		N=51		N=51
Seroprotektions-frekvens (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Serokonversion eller Betydande ökning (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* uppmätt via HI-analys

** geometrisk genomsnittskvot för HI

^ Ytterligare data kommer att bli tillgängliga från samma studie.

Data för responsen på en andra dos som administrerades efter ett intervall på tre veckor påvisade en ökning av övergripande GMT från 793 till 1 065 (N=88) och en ökning av GMT från 522 till 870 hos barn som var seronegativa vid baslinjen (N=51).

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H1N1 hos barn i åldrarna 3-8 år, mätta med HI-analys efter administrering av 7,5 µg Focetria, var följande:

	Barn (3-8 år)			
Anti-HA antikropp	21 dagar efter 1:a dosen (dag 22)		21 dagar efter 2:a dosen (dag 43)	
	Totalt N=70	Seronegativ vid baslinje N=48	Totalt N=70	Seronegativ vid baslinje N=48
Seroprotektions-frekvens (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Serokonversion eller Betydande ökning (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Data för responsen på en andra dos som administrerades efter ett intervall på tre veckor påvisade en ökning av övergripande GMT från 319 till 702 (N=70) och en ökning av GMT från 247 till 726 hos barn som var seronegativa vid baslinjen (N=48).

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H1N1 hos barn i åldrarna 12-35 månader, mätta med HI-analys efter en enkel dos med 7,5 µg Focetria, var följande:

Anti-HA antikropp	Barn (12-35 månader)	
	Totalt N=80	Seronegativ vid baslinje N=53
Seroprotektionsfrekvens (Dag 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (Dag 22 till Dag 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Serokonversion eller Betydande ökning (Dag 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Begränsade data för responsen på en andra dos som administrerades efter ett intervall på tre veckor påvisade en ökning av övergripande GMT från 333 till 976 (N=871) och en ökning av GMT från 237 till 776 hos barn som var seronegativa vid baslinjen (N=46).

Immunrespons för prototypvaccinet H5N1:

- **Studier på vuxna och äldre**

En klinisk prövning gjordes med ett H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1-adjuvans på 486 friska vuxna försökspersoner. Två doser vaccin innehållande H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemagglutinin [HA]/dos) med MF59C.1-adjuvans gavs med tre veckors mellanrum.

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos vuxna, mätta med SRH-test var följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	41 % (95 % CI: 33-49)	86 % (95 % CI: 79-91)
Serokonversionsfrekvens	39 % (95 % CI: 31-47)	85 % (95 % CI: 79-91)
Serokonversionsfaktorn**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos försökspersoner över 60 år, mätta med SRH-test, var följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	53 % (95 % CI: 42-64)	81 % (95 % CI: 71-89)
Serokonversionsfrekvens	45 % (95 % CI: 34-56)	71 % (95 % CI: 60-81)
Serokonversionsfaktorn**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

Begränsade data för persistensen av antikroppar hos äldre personer som har vaccinerats med H5N1-prototypvaccin visade att upp till 50 % av patienterna uppvisade seroprotektion vid sex månader.

Korsreaktivitet för höggradigt patogena varianter av A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) hos patienter som är 18 år och äldre.

Analys av immunogenicitet utfördes för influensa A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; clade 2.2) med HI, SHR och MN och för influensa A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) med HI och MN på sera som samlats in 3 veckor efter den andra vaccinationen (dag 43) och 3 veckor efter boostervaccinationen (dag 223). I båda åldersgrupperna ökade svaren på de heterologa stammarna markant efter boostervaccination med prototypvaccinet med samtliga använda analyser.

- **Studier på barn**

En klinisk studie utfördes med ett H5N1-vaccin kombinerat med MF59C.1-adjuvans på 471 barn i åldrarna 6 månader till 17 år. Två doser vaccin innehållande H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) vid en dos på 7,5 µg hemagglutinin [HA]/dos med MF59C.1-adjuvans gavs med tre veckors mellanrum.

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos de små barnen i åldrarna 6–35 månader mätt med SRH-test var enligt följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
-------------------	--------------------------	--------------------------

Seroprotektionsfrekvens	47 % (CI: 38–55)	100 % (CI: 97–100)
Serokonversionsfrekvens	44 % (CI: 36–53)	98 % (CI: 95–100)
Serokonversionsfaktor	2,67 (2,24–3,18)	16 (14–18)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos barnen i åldrarna 3–8 år mätt med SRH-test var enligt följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	54 % (CI: 44–65)	100 % (CI: 96–100)
Serokonversionsfrekvens	56 % (CI: 45–66)	100 % (CI: 96–100)
Serokonversionsfaktor	3,34 (2,74–4,06)	15 (13–17)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

Frekvensen av seroprotektion* och serokonversion* och serokonversionsfaktorn** för anti-HA-antikropp till H5N1 A/Vietnam/1194/2004 hos ungdomarna i åldrarna 9–17 år mätt med SRH-test var enligt följande:

Anti-HA-antikropp	21 dagar efter 1:a dosen	21 dagar efter 2:a dosen
Seroprotektionsfrekvens	59 % (CI: 48–69)	100 % (CI: 96–100)
Serokonversionsfrekvens	57 % (CI: 46–67)	99 % (CI: 94–100)
Serokonversionsfaktor	3,87 (3,25–4,61)	14 (12–16)

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

** geometrisk genomsnittskvot erhållen med SRH-test

- Stödjande studier

I två dosutvärderingsstudier fick 78 vuxna ett adjuvanterat prototypvaccin (H5N3 eller H9N2). Två doser vaccin med stammen H5N3 (A/Duck/Singapore/97) i 3 olika doseringar (7,5, 15 och 30 μg HA/dos) gavs med tre veckors mellanrum.

Serumprover testades mot det ursprungliga H5N3-viruset och även mot ett antal olika H5N1-isolat. Serologiska svar erhållna med SRH-test visade att 100 % av försökspersonerna uppnådde seroprotektion och 100 % serokonverterade efter två injektioner av 7,5 μg . Dessutom konstaterades att det adjuvanterade vaccinet inducerade antikroppar som gav korsskydd mot de H5N1-stammar som isolerades 2003 och 2004 vilka uppvisade viss antigen drift jämfört med de ursprungliga stammarna.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data erhållna med prototypvaccinet (MF59C.1-adjuvanterat H5N1-vaccin) och med säsongsvaccin som innehåller MF59C.1-adjuvanset visade inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende effektivitet, allmäntoxicitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

För adjuvanset, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Skaka varsamt flerdosinjektionsflaskan före varje uppdragning av en dos (0,5 ml) av vaccinet i en spruta. Före administrering skall det uppdragna vaccinet vara rumstempererat.

Även om Focetria i flerdosflaskor innehåller ett konserveringsmedelskyddsmedel som förhindrar mikrobiell tillväxt, åligger det användarens ansvar att minimera risken för kontaminering av flerdosflaskan vid uppdragning av varje dos.

Ange datum och klockslag för den första uppdragningen av dos på flaskans etikett. Mellan användningstillfällena, ska flerdosflaskan förvaras i enlighet med de rekommenderade förvaringsförhållandena mellan 2° och 8° C. Flerdosflaskan bör helst användas inom 24 timmar efter den första uppdragningen av dos.

Tillgängliga preliminära data antyder att flerdosflaskor kan användas under maximalt 72 timmar efter den första uppdragningen, dock bör så pass långa förvaringsperioder undvikas.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Siena, Italien.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/385/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02/05/2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2010

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>