

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Foclivia injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirus overfladeantigen (hæmagglutinin og neuraminidase)* af følgende stamme:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogram**
pr. 0,5 ml dosis

* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehøld
** udtrykt i mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1, som indeholder:

Squalen	9,75 milligram
Polysorbat 80	1,175 milligram
Sorbitantrioléat	1,175 milligram
Natriumcitrat	0,66 milligram
Citronsyre	0,04 milligram

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's bestemmelser i forbindelse med en pandemi.

Foclivia kan indeholde spor af ægge- og hønseprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.
Mælkehvid væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse mod influenza i forbindelse med en officielt deklareret influenzapandemi. Foclivia bør anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer i alderen 6 måneder og ældre: administrer to doser (hver på 0,5 ml) med 21 dages mellemrum.

Der foreligger begrænsede data vedrørende en tredje dosis (booster) administreret 6 måneder efter den første dosis (se pkt. 4.8 og 5.1).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for børn under 6 måneder.

Administration

Vaccinen administreres ved intramuskulær injektion, fortrinsvis anterolateralt i låret hos spædbørn eller i deltamuskulregionen hos ældre personer.

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion på et eller flere af indholdsstofferne eller sporrester (æg, hønseproteiner, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid) i denne vaccine.

I en pandemisituation kan det imidlertid være relevant at give denne vaccine til personer med anafylaksi i anamnesen, som defineret ovenfor, under forudsætning af at faciliteter til genoplivning er lettilgængelige, hvis behovet skulle opstå.

Se pkt. 4.4.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Der bør udvises forsigtighed, når denne vaccine gives til personer med kendt overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for sporrester (æg, hønseproteiner, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid).

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling samt mulighed for overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgift af vaccinen.

Hvis den pandemiske situation tillader det, skal immunisering udskydes hos patienter med febril sygdom, indtil feberen har fortaget sig.

Immunsvækkede personer

Immunsvækkede personer, uanset om det skyldes behandling med immunsuppressiva, en genetisk defekt, hiv-infektion eller andre årsager, kan have et nedsat immunrespons på aktiv immunisering.

Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der foreligger ingen data for subkutan administration af Foclivia. Sundhedspersoner må afveje fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller enhver blødningsforstyrrelse, der ville kontraindicere intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen for blødning.

Beskyttelse mod influenza

Der er ikke fastlagt noget immunkorrelat for beskyttelse mod influenza A (H5N1).

Der fremkaldes muligvis ikke et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede.

Der er observeret en vis grad af krydsreaktiv immunitet mod H5N1-vira af andre clader end vaccinstammen. Graden af beskyttelse, der muligvis fremkaldes mod H5N1-stammer af andre clader, er dog ukendt. (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller virkning, som understøtter, at Foclivia kan udskiftes med andre monovalente H5N1-vacciner.

Der er ingen data tilgængelige fra brug af Foclivia, men der er rapporteret tilfælde af kramper med og uden feber hos personer, der blev vaccineret med Focetria, en MF59.1-adjuveret pandemisk H1N1-vaccine, som ligner Foclivia.

De fleste feberkrampe opstod hos pædiatriske personer. Nogle tilfælde blev observeret hos personer med epilepsi i anamnesen. Særlig opmærksomhed skal udvises hos personer, der lider af epilepsi, og lægen skal informere personerne (eller forældrene) om risikoen for, at der opstår kramper (se pkt. 4.8).

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination som en psykogen reaktion på kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn som f.eks. forbigående synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske ekstremitetsbevægelser under opvågningen. Det er vigtigt, at de nødvendige procedurer er etableret for at undgå skader i forbindelse med besvimelse.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Foclivia kan administreres samtidig med ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner, og immunisering skal udføres på forskellige ekstremiteter.

Der er ingen data vedrørende samtidig administration af Foclivia og andre vacciner end ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner. Hvis samtidig administrering af en anden vaccine overvejes, skal immuniseringen ske på forskellige ekstremiteter. Bemærk, at bivirkningerne kan forstærkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er opnået begrænsede data fra kvinder, der blev gravide under kliniske studier med Foclivia eller andre pandemivacciner adjuveret med MF59C.1. Disse er utilstrækkelige til bestemmelse af vaccineforbundne risici under graviditet.

Det anslås imidlertid, at mere end 90.000 kvinder under 2009-H1N1-pandemien blev vaccineret under graviditet med Focetria (en pandemisk H1N1-vaccine, som ligner Foclivia), der indeholder samme mængde MF59C.1 som Foclivia. Spontan rapporterede bivirkninger efter markedsføring og et interventionsstudie tyder hverken på direkte eller indirekte skadelige virkninger af Focetria-eksponering på graviditet. To store observationsstudier designet til at vurdere sikkerheden af Focetria-eksponering under graviditet viste heller ingen stigning i forekomsten af svangerskabsdiabetes, præeklamsi, abort, dødfødsel, lav fødselsvægt, præmatur fødsel, neonatale dødsfald eller kongenitale misdannelser blandt næsten 10.000 vaccinerede gravide kvinder og deres børn sammenlignet med uvaccinerede kontrolpersoner.

Sundhedspersonalet skal vurdere fordele og potentielle risici ved administration af Foclivia-vaccine til gravide kvinder og tage officielle anbefalinger med i vurderingen.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende brug af Foclivia under amning. De potentielle fordele og risici for moderen og barnet skal overvejes, før Foclivia administreres.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende human fertilitet. Et studie med hunkaniner viste ingen reproduktions- eller udviklingstoksicitet for Foclivia (se pkt. 5.3). Hanlig fertilitet er ikke blevet vurderet hos dyr.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Foclivia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af H5N1-vaccinen kombineret med MF59C.1-adjuvans (7,5 eller 15 mikrogram hæmagglutinin, HA), som enten indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005/ eller A/Vietnam/1194/2004-stammen, er blevet evalueret i ni kliniske studier hos raske forsøgspersoner omfattende 5055 voksne, ældre og børn. Der var 4041 voksne forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år og 540 ældre forsøgspersoner i alderen 61 år og derover. I den pædiatriske population var der 214 forsøgspersoner i alderen 6 til 35 måneder, 167 forsøgspersoner i alderen 3 til 8 år og 93 forsøgspersoner i alderen 9 til 17 år.

Den samlede sikkerhedsprofil var tilsvarende på tværs af de voksne, ældre og pædiatriske populationer.

Kliniske studier hos 383 forsøgspersoner, der fik MF59C.1-adjuveret vaccine med en H1N1-, H5N3- eller H9N2-stamme, viste en tilsvarende sikkerhedsprofil som H5N1-studierne.

Uanset antigendosis, antigensubtype eller aldersgruppe var de fleste lokale og systemiske bivirkninger efter administration af kort varighed, med debut tæt på vaccinationstidspunktet, og de var lette eller moderate i sværhedsgrad. På tværs af alle studier var der en generel tendens mod færre rapporter om lokale bivirkninger efter den anden vaccination sammenlignet med den første.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hos voksne fra 18 til 60 år var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (59 %), myalgi (34 %), hovedpine (26 %), rødme på injektionsstedet (24 %), træthed (24 %), induration på injektionsstedet (21 %), hævelse på injektionsstedet (15 %), kulderystelser (13 %) og utilpashed (13 %).

Hos ældre forsøgspersoner (≥ 61 år) var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (35 %), myalgi (24 %), rødme på injektionsstedet (17 %), hovedpine (16 %), kulderystelser (12 %), træthed (10 %) og utilpashed (10 %).

Hos børn og unge i alderen 3 til 17 år var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (95 %), hovedpine (61 %), myalgi (60 %), træthed (41 %), rødme på injektionsstedet (60 %), induration på injektionsstedet (34 %), hævelse på injektionsstedet (34 %), utilpashed (32 %), kvalme (25 %), svedtendens (18 %), kulderystelser (19 %), diarré (18 %) og ekkymose på injektionsstedet (16 %).

Hos spædbørn og børn i alderen 6 til 35 måneder var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) rødme på injektionsstedet (62 %), irritabilitet (57 %), ømhed (55 %), usædvanlig gråd (48 %), søvnighed (45 %), induration på injektionsstedet (38 %), hævelse på injektionsstedet (37 %), ændrede spisevaner (36 %), diarré (34 %), feber (27 %), ekkymose på injektionsstedet (19 %), opkastning (10 %), svedtendens (10 %) og usædvanlig svedtendens (10 %).

Forespurgte og spontant rapporterede bivirkninger, der blev indberettet efter en hvilken som helst vaccinationsdosis (dvs. første, anden eller booster) på tværs af forsøgspersonernes alder, er anført efter følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen og systemorganklasse: Meget almindelig

($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Immunsystemet				Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ændrede spisevaner ¹	Appetitløshed		
Nervesystemet	Hovedpine			
Mave-tarm-kanalen	Kvalme ² , diarré ² , opkastning ²			
Hud og subkutane væv	Svedtendens ² , usædvanlig svedtendens ¹		Urticaria	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hævelse på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, ømhed på injektionsstedet ¹ , induration på injektionsstedet, rødme på injektionsstedet, ekkymose på injektionsstedet ² , træthed, kulderystelser/rysten, utilpashed, søvnighed ¹ , irritabilitet ¹ , usædvanlig gråd ¹ , feber ³	Blødning på injektionsstedet		

¹ Kun indberettet hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 til 35 måneder

² Indberettet som Almindelig hos voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år)

³ Indberettet som Meget almindelig hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 8 år. Indberettet som Almindelig hos unge og voksne i alderen 9 til 60 år og Ikke almindelig hos ældre (≥ 61 år)

De fleste af disse reaktioner forsvinder som regel inden for 3 dage uden behandling.

Kliniske studier med specielle populationer

Bivirkninger hos specielle populationer er blevet evalueret i to kliniske studier, V87_25 og V87_26, der inkluderede voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner, som enten var raske eller havde underliggende medicinske tilstande eller immunsuppressive tilstande.

I studierne V87_25 and V87_26 var sikkerheden for H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske voksne og ældre forsøgspersoner i overensstemmelse med eksisterende sikkerhedsdata fra tidligere kliniske studier. Hos immunsvækkede forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år blev der imidlertid rapporteret lidt højere forekomst af kvalme (13,0 %). Endvidere blev der rapporteret højere forekomst af artralgi (op til 23,3 %) hos både voksne og ældre forsøgspersoner, der var immunsvækkede eller havde underliggende medicinske tilstande.

Følgende forespurgte bivirkninger blev endvidere indsamlet i disse to studier og rapporteret med følgende hyppigheder hos forsøgspersoner, der fik H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, uanset alder og helbredsstatus: diarré (op til 11,9 %), appetitløshed (op til 10,9 %) og opkastning (op til 1,7 %). I begge studier rapporterede forsøgspersoner med underliggende medicinske og immunsuppressive tilstande højere hyppigheder af diarré, appetitløshed og opkastning sammenlignet med raske forsøgspersoner (uanset alder).

Overvågning efter markedsføring

Der er ingen erfaring med Foclivia efter markedsføring.

Ud over de bivirkninger, der er anført fra kliniske studier, blev følgende bivirkninger indberettet fra overvågning efter markedsføring med H1N1v (godkendt til brug fra 6 måneders-alderen under influenzapandemien i 2009. Den indeholdt den samme MF59-adjuvans og var fremstillet ved samme fremgangsmåde som Foclivia).

Blod og lymfesystem

Lymfadenopati.

Immunsystemet

Allergiske reaktioner, anafylaksi inklusive dyspnø, bronkospasme, larynxødem, som i sjældne tilfælde fører til shock.

Nervesystemet

Svimmelhed, somnolens, synkope, præsynkope, neuralgi, paræstesi, kramper og neuritis.

Hjerte

Palpitationer, takykardi.

Luftveje, thorax og mediastinum

Hoste.

Mave-tarm-kanalen

Mavesmerter.

Hud og subkutane væv

Generaliserede hudreaktioner, inklusive pruritus, uspecifikt udslæt, angioødem.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteter.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Asteni.

Følgende yderligere bivirkninger er indberettet fra overvågning efter markedsføring med ikke-adjuverede trivalente sæsonvacciner hos alle aldersgrupper og en trivalent MF59-adjuveret subunit-influenzasæsonvaccine, som er godkendt til brug hos ældre personer på 65 år og derover.

Blod og lymfesystem

Trombocytopeni (i visse tilfælde med reversibelt fald i trombocytal til under 5.000/mm³).

Nervesystemet

Neurologiske forstyrrelser, såsom encefalomyelitis og Guillain-Barrés syndrom.

Vaskulære sygdomme

Vasculitis, som kan være forbundet med forbigående nyrepåvirkning.

Hud og subkutane væv

Erythema multiforme.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Kraftig hævelse af injiceret ekstremitet, som varer i mere end 1 uge, cellulitislignende reaktion på injektionsstedet (nogle tilfælde af hævelse, smerter og rødme, der dækker mere end 10 cm og varer mere end 1 uge).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavaccine, ATC-kode J07BB02

Klinisk virkning og sikkerhed

Pandemiske beredskabsvacciner indeholder influenza-antigener, som er anderledes end antigenerne i de aktuelt cirkulerende influenza-vira. Disse antigener kan betragtes som 'nye' antigener og simulerer en situation, hvor målpopulationen for vaccination er immunologisk naive. Data indhentet med en pandemisk beredskabsvaccine vil understøtte en vaccinationsstrategi, der sandsynligvis vil blive anvendt med den pandemiske vaccine: data vedrørende klinisk effekt og sikkerhed af pandemiske beredskabsvacciner er relevante for pandemi-vacciner.

Immunrespons på H5N1-vaccine kombineret med MF59C.1-adjuvans, der indeholdt A/Vietnam/1194/2004- eller A/turkey/Turkey/1/2005-stammen.

Voksne (18-60 år)

Der er blevet udført et klinisk fase II-studie (V87P1) med H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/Vietnam/1194/2004, hos 312 raske voksne. Der blev med tre ugers mellemrum givet to doser vaccine, som indeholdt 7,5 mikrogram hæmagglutinin (HA)/dosis, til 156 forsøgspersoner. Immunogeniciteten blev vurderet hos 149 forsøgspersoner.

I et fase III-klinisk studie (V87P13), der omfattede 2.693 forsøgspersoner, fik 2.566 to doser H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, der indeholdt A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogram HA/dosis, med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos en delgruppe (N=197) af forsøgspersonerne.

I et tredje klinisk studie (V87P11) fik 194 voksne forsøgspersoner to doser H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogram HA/dosis, med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos 182 forsøgspersoner.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos voksne målt med enkelt radial hæmolyse (SRH-analyse) var som følger:

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dage efter 2. dosis N=182
Seroprotektion (95 % CI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonvertering (95 % CI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=128	-
Serostatus ved <i>baseline</i>	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektion (95 % CI)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Serokonvertering (95 % CI)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** Geometriske middelværdier (GMR'er) af SRH

Mikroneutraliserings(MN)-resultater mod A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 og V87P13) viser en seroprotektionsrate og serokonverteringsrate på henholdsvis 67 % (60-74) til 85 % (78-90) og 65 % (58-72) til 83 % (77-89). Immunrespons på vaccination vurderet med MN-analyse stemmer overens med resultater opnået med SRH.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 85 % (79-90) og 93 % (89-96). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

Antistoffernes persistens efter primær vaccination i denne population blev vurderet med Hæmagglutination-Inhibition-(HI-), SRH- og MN-analyser. Sammenlignet med antistofniveauer opnået på dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsserier var antistofniveauerne på dag 202 nedsat med 1/5 til 1/2 fra de tidligere niveauer.

Ældre (≥61 år)

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine (A/Vietnam/1194/2004 og A/ turkey/Turkey/1/2005) hos

forsøgspersoner på 61 år og derover (et begrænset antal forsøgspersoner var over 70 år; N=123) målt med SRH og vurderet i to kliniske studier var som følger:

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dage efter 2. dosis N=132 ^c
Seroprotektion (95 % CI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonvertering (95 % CI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=143
Serostatus ved <i>baseline</i>	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektion (95 % CI)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Serokonvertering (95 % CI)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a 62-88 år, ^b 61-68 år, ^c 61-89 år

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** GMS'er af SRH

MN-resultater mod A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 og V87P13) viser en seroprotektion og serokonvertering i intervallet henholdsvis 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). MN-resultaterne viste i lighed med SRH-resultaterne et stærkt immunrespons efter gennemførelse af de primære vaccinationsserier hos en population af ældre forsøgspersoner.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er lig resultater opnået med SRH.

Antistoffernes persistens efter primær vaccination i denne population vurderet med HI-, SRH- og MN-test faldt fra 1/2 til 1/5 af post-vaccinationsniveauet på dag 202 sammenlignet med dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsplaner vurderet med HI-, SRH- og MN-test. Op til 50 % (N=33) af de ældre forsøgspersoner i alderen 62 til 88 år, der var blevet immuniseret med H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/Vietnam/1194/2004, i studie V87P1, var serumbeskyttet seks måneder senere.

En tredje (booster-) dosis af H5N1-vaccine kombineret med MF59C.1 blev administreret 6 måneder efter den primære vaccinationsserie. Resultaterne vises efter SRH.

Seroprotektion*, serokonvertering** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt med SRH var som følger:

	Studie V87P1 voksne A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis N=71	Studie V87P2 voksne A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis N=13	Studie V87P1 ældre A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis N=38
SRH			
Seroprotektion (95 % CI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonvertering (95 % CI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

- * Seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$
- ** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** GMR'er af SRH

- Understøttende data hos populationer af voksne og ældre

I to "dose-finding"-studier modtog 80 voksne en adjuveret pandemisk beredskabsvaccine (H5N3 eller H9N2). Der blev administreret to doser vaccine med H5N3-stammen (A/Duck/Singapore/97) i 3 forskellige styrker (7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dosis) med tre ugers mellemrum.

Serumprøver blev testet mod den originale H5N3 og også et antal H5N1-isolater.

Serologisk respons målt med SRH-analyse viste, at 100 % af de vaccinerede opnåede seroprotektion, og at 100 % serokonverterede efter to injektioner med 7,5 mikrogram. Desuden blev det konstateret, at den adjuverede vaccine inducerede antistoffer, der krydsbeskyttede mod de H5N1-stammer, som blev isoleret i 2003 og 2004, som udviser antigen drift sammenlignet med de originale stammer.

Der blev administreret to doser vaccine, som indeholdt H9N2-stammen (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i 4 forskellige styrker (3,75; 7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dosis) med fire ugers mellemrum. Serologisk respons målt med HI-analyse viste, at 92 % af de vaccinerede opnåede seroprotektion, og 75 % serokonverterede efter to injektioner med 7,5 mikrogram.

Krydsreaktivitet

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mod A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Voksne (18-60 år)

Der kunne detekteres et vist heterologt immunrespons mod A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) og A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) efter både anden og tredje vaccination, hvilket tyder på, at clade 1-vaccine udviser krydsreaktivitet mod clade 2-stammer.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistoffer mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den anden dosis hos voksne på 18-60 år målt ved SRH-analyse og HI-analyse var som følger:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)**	NA†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)°	NA†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)

	Serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{°°}	NA [‡]	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)
*	Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm ²				
**	Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm ² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm ²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm ²)				
***	GMR'er af SRH				
‡	I V87P1: baseline ikke testet				
°	målt ved HI-analyse ≥ 40				
°°	GMR'er af HI				

MN-resultater for de kliniske studier V87P12, V87P3 og V87P13 i ovenstående tabel viste en seroprotektionsrate og en serokonverteringsrate mod A/turkey/Turkey/2005 i intervallet fra henholdsvis 10 % (2-27) til 39 % (32-46) og 10 % (2-27) til 36 % (29-43). MN-resultaterne viste en GMR mod A/turkey/Turkey/2005 i området fra 1,59 til 2,95.

Ældre (≥ 61 år)

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistoffer mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 efter den anden dosis hos ældre forsøgspersoner ≥ 61 år målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=207
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)*	NA***	48 % (41-55)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI) [°]	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Serokonverteringsrate (95 % CI) [°]	NA***	19 % (14-25)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{°°}	NA***	1,79 (1,56-2,06)

- * målt ved SRH-analyse ≥ 25 mm²
 ** geometriske middelværdier af SRH
 ° målt ved HI-analyse ≥ 40
 °° geometriske middelværdier af HI
 *** I V87P1: baseline ikke testet

MN-resultater for de kliniske studier i tabellen ovenfor viste en seroprotektionsrate mod A/turkey/Turkey/05 i intervallet fra 11 % (3-25) (studie V87P1) til 30 % (24-37) (studie V87P13) og en serokonverteringsrate på 25 % (19-31) for studie V87P13. MN-resultater i studie V87P13 viste en GMR mod A/turkey/Turkey/05 på 2,01 (1,78-2,26).

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 mod A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004

Heterologt immunrespons mod A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) kunne måles i studie V87P11 efter den anden vaccination, hvilket tyder på krydsreaktivitet for clade 2.2.1 vaccinen mod clade 2.1 stammerne.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 efter den anden dosis hos voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år), målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

Anti-HA-antistof		V87P11 Voksne (18-60 år) N=182		V87P11 Ældre (≥ 61-89 år) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonverteringsfaktor (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	Seroprotektionsrate (95 % CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonverteringsrate (95 % CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonverteringsfaktor (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 aldersinterval for inkluderet population

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** geometriske middelfraktioner af SRH

^o målt ved HI-analyse ≥ 40

^{oo} geometriske middelfraktioner af HI

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

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

Langsigtet booster-immunhukommelse:

En enkelt vaccination med H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine fremkaldte et højt og hurtigt serologisk respons hos forsøgspersoner, der var blevet primet 6 til 8 år tidligere med to doser af en anden vaccine med samme formulering men ved anvendelse af stammen H5N3.

I et fase I-klinisk studie (V87P3) fik voksne forsøgspersoner i alderen 18 til 65 år, der var primet 6 til 8 år tidligere med 2 doser MF59-adjuveret H5N3-vaccine/A/Duck/Singapore/97, administreret 2 booster-doser af H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine. SRH-resultater efter den første dosis, som efterligner præpandemisk priming plus en enkelt heterolog booster-dosis, viste seroprotektions- og serokonverteringsrater på 100 % (74-100) og en 18 gange stigning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaccinationsprogrammer:

I et klinisk studie, hvor 4 forskellige vaccinationsprogrammer blev evalueret hos 240 forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år, og hvor den anden dosis blev givet enten 1, 2, 3 eller 6 uger efter den første dosis af H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine, opnåede alle

vaccinationsprogramgrupper fra 3 uger efter den anden vaccination høje niveauer af antistoffer evalueret med SRH. SRH-seroprotektionsrater lå i intervallet fra 86 % til 98 %, serokonverteringsrater fra 64 % til 90 %, og GMR lå i intervallet fra 2,92 til 4,57. Immunresponsen var lavere i gruppen, der fik den anden dosis efter 1 uge og højere i grupper med længere intervaller i programmet.

Forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande:

Immunogeniciteten af H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske tilstande (studie V87_25) eller immunsuppressive tilstande (overvejende HIV-inficerede personer) (studie V87_26) sammenlignet med raske voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) blev evalueret i to randomiserede, kontrollerede fase III-kliniske studier (med en trivalent inaktiveret MF59-adjuveret subunit influenzasæsonvaccine godkendt til brug hos ældre personer i alderen 65 år og derover som komparator). I studie V87_25 og V87_26 var henholdsvis 96 og 67 forsøgspersoner over 70 år. I begge studier blev immunogeniciteten af H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 vist ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser efter både den første og anden dosis.

Geometrisk middellareal*, seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved hjælp af SRH-analyse 21 dage efter den anden dosis var som følger:

Studie V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medicinske tilstande N=140	Raske N=57	Medicinske tilstande N=143	Raske N=57
Geometrisk middellareal (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)
Seroprotektionsrate (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)
Serokonverteringsrate (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)
Serokonverteringsfaktor (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)
Studie V87_26				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (18-59 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-91 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Immun- svækkede N=143	Raske N=57	Immun- svækkede N=139	Raske N=62
Geometrisk middellareal (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)
Seroprotektionsrate (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)
Serokonverteringsrate (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonverteringsfaktor (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 aldersinterval for inkluderet population

* målt ved SRH-analyse - seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm², serokonvertering: SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner med et baseline-SRH-areal ≤ 4 mm² eller en mindst 50 % stigning i SRH-areal for forsøgspersoner med > 4 mm².

** geometriske middellarealer af SRH

HI-resultater for de to kliniske studier viste lavere værdier end de, der er rapporteret i tidligere studier. Serokonverteringsrater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå i henholdsvis intervallet fra 37,50 % til 43,10 % hos raske voksne og i intervallet fra 19,18 % til 26,47 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 21,43 % til 30,65 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 24,49 % til 27,86 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 tyder på en serokonverteringsrate på henholdsvis 66,67 % hos raske voksne og i intervallet fra 33,57 % til 54,14 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 24,39 % til 29,03 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 31,65 % til 39,42 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

I begge studierne V87_25 og V87_26 tyder de lavere niveauer af antistoffer (målt ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser) og reducerede seroprotektionsrater hos voksne og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande på, at H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 muligvis ikke fremkalder det samme niveau af beskyttelse mod A/H5N1-stammen sammenlignet med raske voksne (se pkt. 4.4). Disse studier tilvejebragte begrænsede immunogenicitetsdata for forsøgspersoner med visse underliggende medicinske (især nedsat nyrefunktion og perifer kardiovaskulær sygdom) og immunsuppressive tilstande (især transplantatmodtagere og patienter i cancerbehandling). I disse studier blev der også målt lavere niveauer af antistoffer og reducerede seroprotektionsrater mod homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske ældre forsøgspersoner sammenlignet med raske voksne, selvom tidligere studier har vist induktion af tilstrækkelige immunogene responser mod H5N1-stammer (se ovenfor vedrørende information om ældre).

Pædiatrisk population

Immunogeniciteten af aH5N1 hos den pædiatriske population blev vurderet i studie V87P6 og V87_30.

Studie V87P6 blev udført med en H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccine kombineret med MF59C.1-adjuvans hos 471 børn fra 6 måneder til 17 år. Der blev administreret to doser på 7,5 mikrogram med tre ugers mellemrum og en tredje dosis 12 måneder efter den første dosis. Efter 3 uger fra den anden vaccination (dag 43) havde alle aldersgrupper (dvs. 6 til 35 måneder, 3 til 8 år og 9 til 17 år) opnået høje antistofniveauer mod A/Vietnam/1194/2004 evalueret med SRH- og HI-analyser som vist i nedenstående tabel.

		Børn (6 til 35 måneder)	Børn (3 til 8 år)	Unge (9 til 17 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI)* Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til Dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektionsrate (95 % CI)° Dag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)

		Børn (6 til 35 måneder)	Børn (3 til 8 år)	Unge (9 til 17 år)
		N=134	N=91	N=89
	Serokonverteringsrate (95 % CI) ^{°°} Dag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{°°°} Dag 43 til Dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotektion blev defineret som HI-titer $\geq 1:40$

** Serokonvertering blev defineret som ikke-detekterbar titer til $\geq 1:40$ eller en 4 gange stigning fra en detekterbar dag 1-titer

*** Geometriske middelværdier af HI

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

°° Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Geometriske middelværdier af SRH

MN-resultater mod A/Vietnam/1194/2004 viser en seroprotektion på 99 % (95 % CI: 94-100), en serokonvertering på 97 % (95 % CI: 91-99) til 99 % (95 % CI: 96-100) og en GMR på 29 (95 % CI: 25-35) til 50 (95 % CI: 44-58).

Studie V87_30 var et randomiseret, observatørblindet multicenterstudie til måling af immunogenicitet af seks formuleringer i relation til H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59-adjuvansforhold. I dette studie blev 420 pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 8 år opdelt i to alderskohorter: 6 til 35 måneder (N=210) og 3 til 8 år (N=210).

Vaccinen blev administreret som to separate injektioner givet med 3 ugers mellemrum.

Antistofniveauer mod A/turkey/Turkey/1/2005 blev målt med HI- og MN-analyser tre uger efter den anden vaccination (dag 43). Det immunologiske respons for den godkendte formulering (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dosis) og studieformuleringen med halvdelen af antigenindholdet (3,75 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dosis) er vist nedenfor.

Formulering		7,5 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans		3,75 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans	
Aldersgruppe		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	Seroprotektionsrate (95 % CI)* Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonverteringsfaktor (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)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)

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

* Seroprotektion blev defineret som HI-titer $\geq 1:40$

** Serokonvertering blev defineret som ikke-detekterbar titer til $\geq 1:40$ eller en 4 gange stigning fra en detekterbar dag 1-titer

*** Geometriske middeltiterratioer

Immunogenicitetsresultater med Focetria H1Nv (Studie V111_03):

Seroprotektionsrate og serokonverteringsrate målt med HI-analyse og serokonverteringsfaktor udtrykt som geometriske middelværdier af HI for anti-HA-antistof til H1N1v efter administration af en og to 7,5 mikrogram doser Focetria blev evalueret hos 70 børn og unge (9 til 17 år), 60 børn (3 til 8 år), 58 småbørn (12 til 35 måneder) og 49 spædbørn (6 til 11 måneder). De fastsatte CHMP-immunogenicitetskriterier for voksne (18 til 60 år) blev nået efter både første og anden dosis i alle ovennævnte aldersgrupper (både i den samlede population og i den delgruppe, der var seronegativ ved *baseline*).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Foclivia i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til aktiv immunisering mod H5N1-influenza A-virus. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Foclivia er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel af videnskabelige årsager. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data opnået med Foclivia og med sæsoninfluenzavaccine indeholdende MF59C.1-adjuvans viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance, kvindelig fertilitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet (gennem hele ammeperioden).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Dinatriumphosphatdihydrat
Magnesiumchloridhexahydrat
Calciumchloriddihydrat
Vand til injektionsvæsker.

Se pkt. 2 vedrørende adjuvanset.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Skal kasseres, hvis vaccinen har været nedfrosset. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med stempelprop (brombutylgummi). Pakninger med 1 og 10 med eller uden kanyle. Sprøjter uden kanyle er udstyret med et Luer-Lock system. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Omrystes forsigtigt før brug.

Efter omrystning er det normale udseende af Foclivia en mælkevid suspension.

Kontroller suspensionen visuelt før administration. I tilfælde af partikler og/eller usædvanligt udseende skal vaccinen kasseres.

Når der anvendes en fyldt injektionssprøjte uden kanyle, som leveres med et Luer-Lock system, fjernes hættten på sprøjtes spids ved at skrue den mod uret. Når hættten er taget af, påsættes en kanyle på sprøjten ved at skrue den med uret, indtil den låser. Når kanylen er låst på plads, fjernes kanylebeskytteren, og vaccinen administreres.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. oktober 2009
Dato for seneste fornyelse: 27. juni 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Foclivia injektionsvæske, suspension
Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirus overfladeantigen (hæmagglutinin og neuraminidase)* af følgende stamme:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogram**
pr. 0,5 ml dosis

* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehøld

** udtrykt i mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1, som indeholder:

Squalen	9,75 milligram
Polysorbat 80	1,175 milligram
Sorbitantrioléat	1,175 milligram
Natriumcitrat	0,66 milligram
Citronsyre	0,04 milligram

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's bestemmelser i forbindelse med en pandemi.

Foclivia kan indeholde spor af ægge- og hønseprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.
Mælkehvid væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse mod influenza i forbindelse med en officielt deklareret influenzapandemi.
Foclivia bør anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer i alderen 6 måneder og ældre: administrer to doser (hver på 0,5 ml) med 21 dages mellemrum.

Der foreligger begrænsede data vedrørende en tredje dosis (booster) administreret 6 måneder efter den første dosis (se pkt. 4.8 og 5.1).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for børn under 6 måneder.

Administration

Vaccinen administreres ved intramuskulær injektion, foretrinsvis anterolateralt i låret hos spædbørn eller i deltamuskulregionen hos ældre personer.

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion på et eller flere af indholdsstofferne eller sporrester (æg, hønseproteiner, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid) i denne vaccine.

I en pandemisituation kan det imidlertid være relevant at give denne vaccine til personer med anafylaksi i anamnesen, som defineret ovenfor, under forudsætning af at faciliteter til genoplivning er lettilgængelige, hvis behovet skulle opstå. Se pkt. 4.4.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Der bør udvises forsigtighed, når denne vaccine gives til personer med kendt overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for sporrester (æg, hønseproteiner, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid).

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling samt mulighed for overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgift af vaccinen.

Hvis den pandemiske situation tillader det, skal immunisering udskydes hos patienter med febril sygdom, indtil feberen har fortaget sig.

Immunsvækkede personer

Immunsvækkede personer, uanset om det skyldes behandling med immunsuppressiva, en genetisk defekt, hiv-infektion eller andre årsager, kan have et nedsat immunrespons på aktiv immunisering.

Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der foreligger ingen data for subkutan administration af Foclivia. Sundhedspersoner må afveje fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller enhver blødningsforstyrrelse, der ville kontraindicere intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen for blødning.

Beskyttelse mod influenza

Der er ikke fastlagt noget immunkorrelat for beskyttelse mod influenza A (H5N1). Der fremkaldes muligvis ikke et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede.

Der er observeret en vis grad af krydsreaktiv immunitet mod H5N1-vira af andre clader end vaccinstammen. Graden af beskyttelse, der muligvis fremkaldes mod H5N1-stammer af andre clader, er dog ukendt. (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller virkning, som understøtter, at Foclivia kan udskiftes med andre monovalente H5N1-vacciner.

Der er ingen data tilgængelige fra brug af Foclivia, men der er rapporteret tilfælde af kramper med og uden feber hos personer, der blev vaccineret med Focetria, en MF59.1-adjuveret pandemisk H1N1-influenzavaccine, som ligner Foclivia.

De fleste feberkrampe opstod hos pædiatriske personer. Nogle tilfælde blev observeret hos personer med epilepsi i anamnesen. Særlig opmærksomhed skal udvises hos personer, der lider af epilepsi, og lægen skal informere personerne (eller forældrene) om risikoen for, at der opstår kramper (se pkt. 4.8).

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination som en psykogen reaktion på kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn som f.eks. forbigående synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske ekstremitetsbevægelser under opvågningen. Det er vigtigt, at de nødvendige procedurer er etableret for at undgå skader i forbindelse med besvimelse.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Foclivia kan administreres samtidig med ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner, og immunisering skal udføres på forskellige ekstremiteter.

Der er ingen data vedrørende samtidig administration af Foclivia og andre vacciner end ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner. Hvis samtidig administrering af en anden vaccine overvejes, skal immuniseringen ske på forskellige ekstremiteter. Bemærk, at bivirkningerne kan forstærkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er opnået begrænsede data fra kvinder, der blev gravide under kliniske studier med Foclivia eller andre pandemivacciner adjuveret med MF59C.1. Disse er utilstrækkelige til bestemmelse af vaccineforbundne risici under graviditet.

Det anslås imidlertid, at mere end 90.000 kvinder under 2009-H1N1-pandemien blev vaccineret under graviditet med Focetria (en pandemisk H1N1-vaccine, som ligner Foclivia), der indeholder samme mængde MF59C.1 som Foclivia. Spontant rapporterede bivirkninger efter markedsføring og et interventionsstudie tyder hverken på direkte eller indirekte skadelige virkninger af Focetria-eksponering på graviditet. To store observationsstudier designet til at vurdere sikkerheden af Focetria-eksponering under graviditet viste heller ingen stigning i forekomsten af svangerskabsdiabetes, præeklampsi, abort, dødfødsel, lav fødselsvægt, præmatur fødsel, neonatale dødsfald eller kongenitale misdannelser blandt næsten 10.000 vaccinerede gravide kvinder og deres børn sammenlignet med uvaccinerede kontrolpersoner.

Sundhedspersonalet skal vurdere fordele og potentielle risici ved administration af Foclivia-vaccine til gravide kvinder og tage officielle anbefalinger med i vurderingen.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende brug af Foclivia under amning. De potentielle fordele og risici for moderen og barnet skal overvejes, før Foclivia administreres.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende human fertilitet. Et studie med hunkaniner viste ingen reproduktions- eller udviklingstoksicitet for Foclivia (se pkt. 5.3). Hanlig fertilitet er ikke blevet vurderet hos dyr.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Foclivia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af H5N1-vaccinen kombineret med MF59C.1-adjuvans (7,5 eller 15 mikrogram hæmagglutinin, HA), som enten indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005/ eller A/Vietnam/1194/2004-stammen, er blevet evalueret i ni kliniske studier hos raske forsøgspersoner omfattende 5055 voksne, ældre og børn. Der var 4041 voksne forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år og 540 ældre forsøgspersoner i alderen 61 år og derover. I den pædiatriske population var der 214 forsøgspersoner i alderen 6 til 35 måneder, 167 forsøgspersoner i alderen 3 til 8 år og 93 forsøgspersoner i alderen 9 til 17 år.

Den samlede sikkerhedsprofil var tilsvarende på tværs af de voksne, ældre og pædiatriske populationer.

Kliniske studier hos 383 forsøgspersoner, der fik MF59C.1-adjuveret vaccine med en H1N1-, H5N3- eller H9N2-stamme, viste en tilsvarende sikkerhedsprofil som H5N1-studierne.

Uanset antigendosis, antigensubtype eller aldersgruppe var de fleste lokale og systemiske bivirkninger efter administration af kort varighed, med debut tæt på vaccinationstidspunktet, og de var lette eller moderate i sværhedsgrad. På tværs af alle studier var der en generel tendens mod færre rapporter om lokale bivirkninger efter den anden vaccination sammenlignet med den første.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hos voksne fra 18 til 60 år var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (59 %), myalgi (34 %), hovedpine (26 %), rødme på injektionsstedet (24 %), træthed (24 %), induration på injektionsstedet (21 %), hævelse på injektionsstedet (15 %), kulderystelser (13 %) og utilpashed (13 %).

Hos ældre forsøgspersoner (≥ 61 år) var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (35 %), myalgi (24 %), rødme på injektionsstedet (17 %), hovedpine (16 %), kulderystelser (12 %), træthed (10 %) og utilpashed (10 %).

Hos børn og unge i alderen 3 til 17 år var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (95 %), hovedpine (61 %), myalgi (60 %), træthed (41 %), rødme på injektionsstedet (60 %), induration på injektionsstedet (34 %), hævelse på injektionsstedet (34 %), utilpashed (32 %), kvalme (25 %), svedtendens (18 %), kulderystelser (19 %), diarré (18 %) og ekkymose på injektionsstedet (16 %).

Hos spædbørn og børn i alderen 6 til 35 måneder var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) rødme på injektionsstedet (62 %), irritabilitet (57 %), ømhed (55 %), usædvanlig gråd (48 %), søvnighed (45 %), induration på injektionsstedet (38 %), hævelse på injektionsstedet (37 %), ændrede spisevaner (36 %), diarré (34 %), feber (27 %), ekkymose på injektionsstedet (19 %), opkastning (10 %), svedtendens (10 %) og usædvanlig svedtendens (10 %).

Forespurgte og spontant rapporterede bivirkninger, der er indberettet efter en hvilken som helst vaccinationsdosis (dvs. første, anden eller booster) på tværs af forsøgspersonernes alder, er anført efter følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen og systemorganklasse: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Immunsystemet				Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ændrede spisevaner ¹	Appetitløshed		
Nervesystemet	Hovedpine			
Mave-tarm-kanalen	Kvalme ² , diarré ² , opkastning ²			
Hud og subkutane væv	Svedtendens ² , usædvanlig svedtendens ¹		Urticaria	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hævelse på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, ømhed på injektionsstedet ¹ , induration på injektionsstedet, rødme på injektionsstedet, ekkymose på injektionsstedet ² , træthed, kulderystelser/rysten, utilpashed, søvnighed ¹ , irritabilitet ¹ , usædvanlig gråd ¹ , feber ³	Blødning på injektionsstedet ¹		

¹ Kun indberettet hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 til 35 måneder

² Indberettet som Almindelig hos voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år)

³ Indberettet som Meget almindelig hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 8 år. Indberettet som Almindelig hos unge og voksne i alderen 9 til 60 år og Ikke almindelig hos ældre (≥ 61 år)

De fleste af disse reaktioner forsvinder som regel inden for 3 dage uden behandling.

Kliniske studier med specielle populationer

Bivirkninger hos specielle populationer er blevet evalueret i to kliniske studier, V87_25 og V87_26, der inkluderede voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner, som enten var raske eller havde underliggende medicinske tilstande eller immunsuppressive tilstande.

I studierne V87_25 and V87_26 var sikkerheden for H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske voksne og ældre forsøgspersoner i overensstemmelse med eksisterende sikkerhedsdata fra tidligere kliniske studier. Hos immunsvækkede forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år blev der imidlertid rapporteret lidt højere forekomst af kvalme (13,0 %). Endvidere blev der rapporteret højere forekomst af artralgi (op til 23,3 %) hos både voksne og ældre forsøgspersoner, der var immunsvækkede eller havde underliggende medicinske tilstande.

Følgende forespurgte bivirkninger blev endvidere indsamlet i disse to studier og rapporteret med følgende hyppigheder hos forsøgspersoner, der fik H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, uanset alder og helbredsstatus: diarré (op til 11,9 %), appetitløshed (op til 10,9 %) og opkastning (op til 1,7 %). I begge studier rapporterede forsøgspersoner med underliggende medicinske og immunsuppressive tilstande højere hyppigheder af diarré, appetitløshed og opkastning sammenlignet med raske forsøgspersoner (uanset alder).

Overvågning efter markedsføring

Der er ingen erfaring med Foclivia efter markedsføring.

Ud over de bivirkninger, der er anført fra kliniske studier, blev følgende bivirkninger indberettet fra overvågning efter markedsføring med H1N1v (godkendt til brug fra 6 måneders-alderen under influenzapandemien i 2009. Den indeholdt den samme MF59-adjuvans og var fremstillet ved samme fremgangsmåde som Foclivia).

Blod og lymfesystem

Lymfadenopati.

Immunsystemet

Allergiske reaktioner, anafylaksi inklusive dyspnø, bronkospasme, larynxødem, som i sjældne tilfælde fører til shock.

Nervesystemet

Svimmelhed, somnolens, synkope, præsynkope, neuralgi, paræstesi, kramper og neuritis.

Hjerte

Palpitationer, takykardi.

Luftveje, thorax og mediastinum

Hoste.

Mave-tarm-kanalen

Mavesmerter.

Hud og subkutane væv

Generaliserede hudreaktioner, inklusive pruritus, uspecifikt udslæt, angioødem.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteter.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Asteni.

Følgende yderligere bivirkninger er indberettet fra overvågning efter markedsføring med ikke-adjuverede trivalente sæsonvacciner hos alle aldersgrupper og en trivalent MF59-adjuveret subunit-influenzasæsonvaccine, som er godkendt til brug hos ældre personer på 65 år og derover.

Blod og lymfesystem

Trombocytopeni (i visse tilfælde med reversibelt fald i trombocytal til under 5.000/mm³).

Nervesystemet

Neurologiske forstyrrelser, såsom encefalomyelitis og Guillain-Barrés syndrom.

Vaskulære sygdomme

Vasculitis, som kan være forbundet med forbigående nyrepåvirkning.

Hud og subkutane væv

Erythema multiforme.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Kraftig hævelse af injiceret ekstremitet, som varer i mere end 1 uge, cellulitislignende reaktion på injektionsstedet (nogle tilfælde af hævelse, smerter og rødme, der dækker mere end 10 cm og varer mere end 1 uge).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavaccine, ATC-kode J07BB02

Klinisk virkning og sikkerhed

Pandemiske beredskabsvacciner indeholder influenza-antigener, som er anderledes end antigenerne i de aktuelt cirkulerende influenza-vira. Disse antigener kan betragtes som 'nye' antigener og simulerer en situation, hvor målpopulationen for vaccination er immunologisk naive. Data indhentet med en pandemisk beredskabsvaccine vil understøtte en vaccinationsstrategi, der sandsynligvis vil blive anvendt med den pandemiske vaccine: data vedrørende klinisk effekt og sikkerhed af pandemiske beredskabsvacciner er relevante for pandemi-vacciner.

Immunrespons på H5N1-vaccine kombineret med MF59C.1-adjuvans, der indeholdt A/Vietnam/1194/2004- eller A/turkey/Turkey/1/2005-stammen.

Voksne (18-60 år)

Der er blevet udført et klinisk fase II-studie (V87P1) med H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/Vietnam/1194/2004, hos 312 raske voksne. Der blev med tre ugers mellemrum givet to doser vaccine, som indeholdt 7,5 mikrogram hæmagglutinin (HA)/dosis, til 156 forsøgspersoner. Immunogeniciteten blev vurderet hos 149 forsøgspersoner.

I et fase III-klinisk studie (V87P13), der omfattede 2.693 forsøgspersoner, fik 2.566 to doser H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, der indeholdt A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogram HA/dosis, med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos en delgruppe (N=197) af forsøgspersonerne.

I et tredje klinisk studie (V87P11) fik 194 voksne forsøgspersoner to doser H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogram HA/dosis, med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos 182 forsøgspersoner.

Seroprotektion*, serokonvertering** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos voksne målt med enkelt radial hæmolyse (SRH-analyse) var som følger:

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dage efter 2. dosis N=182
Seroprotektion (95 % CI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonvertering (95 % CI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=128	-
Serostatus ved <i>baseline</i>	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektion (95 %CI)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Serokonvertering (95 %CI)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** Geometriske middelværdier (GMR'er) af SRH

Mikroneutraliserings(MN)-resultater mod A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 og V87P13) viser en seroprotektion og serokonvertering på henholdsvis 67 % (60-74) til 85 % (78-90) og 65 % (58-72) til 83 % (77-89). Immunrespons på vaccination vurderet med MN-analyse stemmer overens med resultater opnået med SRH.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 85 % (79-90) og 93 % (89-96). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

Antistoffernes persistens efter primær vaccination i denne population blev vurderet med Hæmagglutination-Inhibition-(HI-), SRH- og MN-analyser. Sammenlignet med antistofniveauer opnået på dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsplaner var antistofniveauerne på dag 202 nedsat med 1/5 til 1/2 fra de tidligere værdier.

Ældre (≥61 år)

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine (A/Vietnam/1194/2004 og A/ turkey/Turkey/1/2005) hos forsøgspersoner på 61 år og derover (et begrænset antal forsøgspersoner var over 70 år, N=123) målt med SRH og vurderet i to kliniske studier var som følger:

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dage efter 2. dosis N=132 ^c
Seroprotektion (95 %CI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonvertering (95 %CI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonverteringsfaktor (95 %CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=143
Serostatus ved baseline	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektion (95 %CI)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Serokonvertering (95 %CI)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Serokonverteringsfaktor (95 %CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a 62-88 år, ^b 61-68 år, ^c 61-89 år

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** GMS'er af SRH

MN-resultater mod A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 og V87P13) viser en seroprotektion og serokonvertering i intervallet henholdsvis 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). MN-resultaterne viste i lighed med SRH-resultaterne et stærkt immunrespons efter gennemførelse af primer-vaccinationsserier hos en population af ældre forsøgspersoner.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er lig resultater opnået med SRH.

Antistoffernes persistens efter primær vaccination i denne population vurderet med HI-, SRH- og MN-test faldt fra 1/2 til 1/5 af post-vaccinationsniveauet på dag 202 sammenlignet med dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsplaner vurderet med HI-, SRH- og MN-test. Op til 50 % (N=33) af de ældre forsøgspersoner i alderen 62 til 88 år, der var blevet immuniseret med H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/Vietnam/1194/2004, i studie V87P1, var serumbeskyttet ved seks måneder.

En tredje (booster-) dosis af H5N1-vaccine kombineret med MF59C blev administreret 6 måneder efter den primære vaccinationsserie. Resultaterne vises efter SRH.

Seroprotektion*, serokonvertering** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt med SRH var som følger:

	Studie V87P1 voksne A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis	Studie V87P2 voksne A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis	Studie V87P1 ældre A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis
SRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotektion (95 % CI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonvertering (95 % CI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** GMR'er af SRH

- Understøttende data hos populationer af voksne og ældre

I to "dose-finding"-studier modtog 80 voksne en adjuveret pandemisk beredskabsvaccine (H5N3 eller H9N2). Der blev administreret to doser vaccine med H5N3-stammen (A/Duck/Singapore/97) i 3 forskellige styrker (7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dosis) med tre ugers mellemrum.

Serumprøver blev testet mod den originale H5N3 og også et antal H5N1-isolater.

Serologisk respons målt med SRH-analyse viste, at 100 % af de vaccinerede opnåede seroprotektion, og at 100 % serokonverterede efter to injektioner med 7,5 mikrogram. Desuden blev det konstateret, at den adjuverede vaccine inducerede antistoffer, der krydsbeskyttede mod de H5N1-stammer, som blev isoleret i 2003 og 2004, som udviser antigen drift sammenlignet med de originale stammer.

Der blev administreret to doser vaccine, som indeholdt H9N2-stammen (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i 4 forskellige styrker (3,75; 7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dosis) med fire ugers mellemrum. Serologisk respons målt med HI-analyse viste, at 92 % af de vaccinerede opnåede seroprotektion, og 75 % serokonverterede efter to injektioner med 7,5 mikrogram.

Krydsreaktivitet

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mod A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Voksne (18-60 år)

Der kunne detekteres et vist heterologt immunrespons mod A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) og A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) efter både anden og tredje vaccination, hvilket tyder på, at clade 1-vaccine udviser krydsreaktivitet mod clade 2-stammer.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistoffer mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den anden dosis hos voksne på 18-60 år målt ved SRH-analyse og HI-analyse var som følger:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/11 94/2004 21 dage efter 2. dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/119 4/2004 21 dage efter 2. dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/119 4/2004 21 dage efter 2. dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/119 4/2004 21 dage efter 2. dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)**	NA†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)°	NA†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR'er af SRH

† I V87P1: baseline ikke testet

° målt ved HI-analyse ≥ 40

°° GMR'er af HI

MN-resultater for de kliniske studier V87P12, V87P3 og V87P13 i ovenstående tabel viste en seroprotektionsrate og en serokonverteringsrate mod A/turkey/Turkey/2005 i intervallet fra

henholdsvis 10 % (2-27) til 39 % (32-46) og 10 % (2-27) til 36 % (29-43). MN-resultaterne viste en GMR mod A/turkey/Turkey/2005 i området fra 1,59 til 2,95.

Ældre (≥ 61 år)

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistoffer mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 efter den anden dosis hos ældre forsøgspersoner ≥ 61 år målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=207
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)*	NA***	48 % (41-55)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI) ^o	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Serokonverteringsrate (95 % CI) ^o	NA***	19 % (14-25)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{oo}	NA***	1,79 (1,56-2,06)

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

** geometriske middelværdier af SRH

^o målt ved HI-analyse ≥ 40

^{oo} geometriske middelværdier af HI

*** I V87P1: baseline ikke testet

MN-resultater for de kliniske studier i tabellen ovenfor viste en seroprotektionsrate mod A/turkey/Turkey/05 i intervallet fra 11 % (3-25) (studie V87P1) til 30 % (24-37) (studie V87P13) og en serokonverteringsrate på 25 % (19-31) for studie V87P13. MN-resultater i studie V87P13 viste en GMR mod A/turkey/Turkey/05 på 2,01 (1,78-2,26).

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 mod A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004

Heterologt immunrespons mod A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) kunne måles i studie V87P11 efter den anden vaccination, hvilket tyder på krydsreaktivitet for clade 2.2.1 vaccinen mod clade 2.1 stammerne.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 efter den anden dosis hos voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år), målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

Anti-HA-antistof		V87P11 Voksne (18-60 år) N=182		V87P11 Ældre (≥ 61-89 år) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)

Anti-HA-antistof		V87P11 Voksne (18-60 år) N=182		V87P11 Ældre (≥ 61-89 år) ^a N=132	
		N=194		N=148	
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonverteringsrate (95 % CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonverteringsfaktor (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 aldersinterval for inkluderet population

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** geometriske middelværdier af SRH

o målt ved HI-analyse ≥ 40

oo geometriske middelværdier af HI

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

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

Langsigtet booster-immunhukommelse:

En enkelt vaccination med H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine fremkaldte et højt og hurtigt serologisk respons hos forsøgspersoner, der var blevet primet 6 til 8 år tidligere med to doser af en anden vaccine med samme formulering men ved anvendelse af stammen H5N3.

I et fase I-klinisk studie (V87P3) fik voksne forsøgspersoner i alderen 18 til 65 år, der var primet 6 til 8 år tidligere med 2 doser MF59-adjuveret H5N3-vaccine/A/Duck/Singapore/97, administreret 2 booster-doser af H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine. SRH-resultater efter den første dosis, som efterligner præpandemisk priming plus en enkelt heterolog booster-dosis, viste seroprotektions- og serokonverteringsrater på 100 % (74-100) og en 18 gange stigning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaccinationsprogrammer:

I et klinisk studie, hvor 4 forskellige vaccinationsprogrammer blev evalueret hos 240 forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år, og hvor den anden dosis blev givet enten 1, 2, 3 eller 6 uger efter den første dosis af H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine, opnåede alle vaccinationsprogramgrupper fra 3 uger efter den anden vaccination høje niveauer af antistoffer evalueret med SRH. SRH-seroprotektionsrater lå i intervallet fra 86 % til 98 %, serokonverteringsrater fra 64 % til 90 %, og GMR lå i intervallet fra 2,92 til 4,57. Immunresponsen var lavere i gruppen, der fik den anden dosis efter 1 uge og højere i grupper med længere intervaller i programmet.

Forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande:

Immunogeniciteten af H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske tilstande (studie V87_25) eller immunsuppressive tilstande (overvejende HIV-inficerede personer) (studie V87_26) sammenlignet med raske voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) blev evalueret i to randomiserede, kontrollerede fase III-kliniske studier (med en trivalent inaktiveret MF59-adjuveret subunit influenzasæsonvaccine godkendt til brug hos ældre personer i alderen 65 år og derover som komparator). I studie V87_25 og V87_26 var

henholdsvis 96 og 67 forsøgspersoner over 70 år. I begge studier blev immunogeniciteten af H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 vist ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser efter både den første og anden dosis.

Geometrisk middelfareal*, seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved hjælp af SRH-analyse 21 dage efter den anden dosis var som følger:

Studie V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medicinske tilstande N=140	Raske N=57	Medicinske tilstande N=143	Raske N=57
Geometrisk middelfareal (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)
Seroprotektionsrate (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)
Serokonverteringsrate (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)
Serokonverteringsfaktor (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)
Studie V87_26				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (18-59 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-91 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Immun- svækkede N=143	Raske N=57	Immun- svækkede N=139	Raske N=62
Geometrisk middelfareal (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)
Seroprotektionsrate (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)
Serokonverteringsrate (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonverteringsfaktor (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 aldersinterval for inkluderet population

* målt ved SRH-analyse - seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonvertering: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner med et baseline-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$ eller en mindst 50 % stigning i SRH-areal for forsøgspersoner med $> 4 \text{ mm}^2$.

** geometriske middelfratier af SRH

HI-resultater for de to kliniske studier viste lavere værdier end de, der er rapporteret i tidligere studier. Serokonverteringsrater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå i henholdsvis intervallet fra 37,50 % til 43,10 % hos raske voksne og i intervallet fra 19,18 % til 26,47 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 21,43 % til 30,65 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 24,49 % til 27,86 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 tyder på en serokonverteringsrate på henholdsvis 66,67 % hos raske voksne og i intervallet fra 33,57 % til 54,14 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 24,39 % til 29,03 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 31,65 % til 39,42 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

I begge studierne V87_25 og V87_26 tyder de lavere niveauer af antistoffer (målt ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser) og reducerede seroprotektionsrater hos voksne og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande på, at H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 muligvis ikke fremkalder det samme niveau af beskyttelse mod A/H5N1-stammen sammenlignet med raske voksne (se pkt. 4.4). Disse studier tilvejebragte begrænsede immunogenicitetsdata for forsøgspersoner med visse underliggende medicinske (især nedsat nyrefunktion og perifer kardiovaskulær sygdom) og immunsuppressive tilstande (især transplantatmodtagere og patienter i cancerbehandling). I disse studier blev der også målt lavere niveauer af antistoffer og reducerede seroprotektionsrater mod homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske ældre forsøgspersoner sammenlignet med raske voksne, selvom tidligere studier har vist induktion af tilstrækkelige immunogene responser mod H5N1-stammer (se ovenfor vedrørende information om ældre).

Pædiatrisk population

Immunogeniciteten af aH5N1 hos den pædiatriske population blev vurderet i studie V87P6 og V87_30.

Studie V87P6 blev udført med en H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccine kombineret med MF59C.1-adjuvans hos 471 børn fra 6 måneder til 17 år. Der blev administreret to doser på 7,5 mikrogram med tre ugers mellemrum og en tredje dosis 12 måneder efter den første dosis. Efter 3 uger fra den anden vaccination (dag 43) havde alle aldersgrupper (dvs. 6 til 35 måneder, 3 til 8 år og 9 til 17 år) opnået høje antistofniveauer mod A/Vietnam/1194/2004 evalueret med SRH- og HI-analyser som vist i nedenstående tabel.

		Børn (6 til 35 måneder)	Børn (3 til 8 år)	Unge (9 til 17 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI)* Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til Dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektionsrate (95 % CI)° Dag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)°° Dag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)°°° Dag 43 til Dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotektion blev defineret som HI-titer $\geq 1:40$

** Serokonvertering blev defineret som ikke-detekterbar titer til $\geq 1:40$ eller en 4 gange stigning fra en detekterbar dag 1-titer

*** Geometriske middelværdier af HI

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

°° Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Geometriske middelværdier af SRH

MN-resultater mod en A/Vietnam/1194/2004 viser en seroprotektion på 99 % (95 %CI: 94-100), en serokonvertering på 97 % (95 %CI: 91-99) til 99 % (95 %CI: 96-100) og en GMR på 29 (95 %CI: 25-35) til 50 (95 %CI: 44-58).

Studie V87_30 var et randomiseret, observatørblindet multicenterstudie til måling af immunogenicitet af seks formuleringer i relation til H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59-adjuvansforhold. I dette studie blev 420 pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 8 år opdelt i to alderskohorter: 6 til 35 måneder (N=210) og 3 til 8 år (N=210).

Vaccinen blev administreret som to separate injektioner givet med 3 ugers mellemrum.

Antistofniveauer mod A/turkey/Turkey/1/2005 blev målt med HI- og MN-analyser tre uger efter den anden vaccination (dag 43). Det immunologiske respons for den godkendte formulering (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dosis) og studieformuleringen med halvdelen af antigenindholdet (3,75 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dosis) er vist nedenfor.

Formulering		7,5 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans		3,75 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans	
Aldersgruppe		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	Seroprotektionsrate (95 % CI)* Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonverteringsfaktor (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)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til Dag 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotektion blev defineret som HI-titer \geq 1:40

** Serokonvertering blev defineret som ikke-detekterbar titer til \geq 1:40 eller en 4 gange stigning fra en detekterbar dag 1-titer

*** Geometriske middeltiterratioer

Immunogenicitetsresultater med Focetria H1Nv (Studie V111_03):

Seroprotektionsrate og serokonverteringsrate målt med HI-analyse og serokonverteringsfaktor udtrykt som geometriske middelværdier af HI for anti-HA-antistof til H1N1v efter administration af en og to 7,5 mikrogram doser Focetria blev evalueret hos 70 børn og unge (9 til 17 år), 60 børn (3 til 8 år), 58 småbørn (12 til 35 måneder) og 49 spædbørn (6 til 11 måneder). De fastsatte CHMP-immunogenicitetskriterier for voksne (18 til 60 år) blev nået efter både første og anden dosis i alle ovennævnte aldersgrupper (både i den samlede population og i den delgruppe, der var seronegativ ved *baseline*).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Foclivia i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til aktiv immunisering mod H5N1 deltype af Influenza A-virus. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Foclivia er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel af videnskabelige årsager. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data opnået med Foclivia og med sæson-influenzavaccine indeholdende MF59C.1-adjuvans viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance, kvindelig fertilitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet (gennem hele ammeperioden).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid,
Kaliumchlorid,
Kaliumdihydrogenphosphat,
Dinatriumphosphatdihydrat,
Magnesiumchloridhexahydrat,
Calciumchloriddihydrat,
Vand til injektionsvæsker.

Se pkt. 2 vedrørende adjuvanset.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Skal kasseres, hvis vaccinen har været nedfrosset. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml i enkelt dosis hætteglas (type I-glas) med prop (halobutylgummi). Pakninger med 10 stk. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Omrystes forsigtigt før brug.

Efter omrystning er det normale udseende af Foclivia en mælkevid suspension.

Kontroller suspensionen visuelt før administration. I tilfælde af partikler og/eller usædvanligt udseende skal vaccinen kasseres.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/577/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. oktober 2009

Dato for seneste fornyelse: 27. juni 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Foclivia injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder
Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Influenzavirus overfladeantigen (hæmagglutinin og neuraminidase)* af følgende stamme:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogram**
pr. 0,5 ml dosis

* formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehøld

** udtrykt i mikrogram hæmagglutinin.

Adjuvans MF59C.1, som indeholder:

Squalen	9,75 milligram
Polysorbat 80	1,175 milligram
Sorbitantrioléat	1,175 milligram
Natriumcitrat	0,66 milligram
Citronsyre	0,04 milligram

Hjælpestoffer:

Thiomersal	0,05 milligram
------------	----------------

Dette er en beholder med flere doser. Se pkt. 6.5 vedrørende antal doser pr. hætteglas

Denne vaccine opfylder WHO's anbefalinger og EU's bestemmelser i forbindelse med en pandemi.

Foclivia kan indeholde spor af ægge- og hønseprotein, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid, som anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.

Mælkehvid væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse mod influenza i forbindelse med en officielt deklareret influenzapandemi. Foclivia bør anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer i alderen 6 måneder og ældre: administrer to doser (hver på 0,5 ml) med 21 dages mellemrum.

Der foreligger begrænsede data vedrørende en tredje dosis (booster) administreret 6 måneder efter den første dosis (se pkt. 4.8 og 5.1).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for børn under 6 måneder.

Administration

Vaccinen administreres ved intramuskulær injektion, foretrinsvis anterolateralt i låret hos spædbørn eller i deltamuskelregionen hos ældre personer.

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med anafylaktisk (dvs. livstruende) reaktion på et eller flere af indholdsstofferne eller sporrester (æg, hønseproteiner, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid) i denne vaccine.

I en pandemisituation kan det imidlertid være relevant at give denne vaccine til personer med anafylaksi i anamnesen, som defineret ovenfor, under forudsætning af at faciliteter til genoplivning er lettilgængelige, hvis behovet skulle opstå. Se pkt. 4.4.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Der bør udvises forsigtighed, når denne vaccine gives til personer med kendt overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for thiomersal samt over for sporrester (æg, hønseproteiner, ovalbumin, kanamycinsulfat, neomycinsulfat, formaldehyd, hydrocortison og cetyltrimethylammoniumbromid).

Som med alle injicerbare vacciner skal relevant medicinsk behandling samt mulighed for overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter indgift af vaccinen.

Hvis den pandemiske situation tillader det, skal immunisering udskydes hos patienter med febril sygdom, indtil feberen har fortaget sig.

Immunsvækkede personer

Immunsvækkede personer, uanset om det skyldes behandling med immunsuppressiva, en genetisk defekt, hiv-infektion eller andre årsager, kan have et nedsat immunrespons på aktiv immunisering.

Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der foreligger ingen data for subkutan administration af Foclivia. Sundhedspersoner må afveje fordele og potentielle risici ved administration af vaccinen til personer med trombocytopeni eller enhver blødningsforstyrrelse, der ville kontraindicere intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen for blødning.

Beskyttelse mod influenza

Der er ikke fastlagt noget immunkorrelat for beskyttelse mod influenza A (H5N1).

Der fremkaldes muligvis ikke et beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede.

Der er observeret en vis grad af krydsreaktiv immunitet mod H5N1-vira af andre clader end vaccinstammen. Graden af beskyttelse, der muligvis fremkaldes mod H5N1-stammer af andre clader, er dog ukendt. (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller virkning, som understøtter, at Foclivia kan udskiftes med andre monovalente H5N1-vacciner.

Der er ingen data tilgængelige fra brug af Foclivia, men der er rapporteret tilfælde af kramper med og uden feber hos personer, der blev vaccineret med Focetria, en MF59.1-adjuveret pandemisk H1N1-influenzavaccine, som ligner Foclivia.

De fleste feberkramper opstod hos pædiatriske personer. Nogle tilfælde blev observeret hos personer med epilepsi i anamnesen. Særlig opmærksomhed skal udvises hos personer, der lider af epilepsi, og lægen skal informere personerne (eller forældrene) om risikoen for, at der opstår kramper (se pkt. 4.8).

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination som en psykogen reaktion på kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn som f.eks. forbigående synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske ekstremitetsbevægelser under opvågningen. Det er vigtigt, at de nødvendige procedurer er etableret for at undgå skader i forbindelse med besvimelse.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Foclivia kan administreres samtidig med ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner, og immunisering skal udføres på forskellige ekstremiteter.

Der er ingen data vedrørende samtidig administration af Foclivia og andre vacciner end ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner. Hvis samtidig administrering af en anden vaccine overvejes, skal immuniseringen ske på forskellige ekstremiteter. Bemærk, at bivirkningerne kan forstærkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er opnået begrænsede data fra kvinder, der blev gravide under kliniske studier med Foclivia eller andre pandemivacciner adjuveret med MF59C.1. Disse er utilstrækkelige til bestemmelse af vaccineforbundne risici under graviditet.

Det anslås imidlertid, at mere end 90.000 kvinder under 2009-H1N1-pandemien blev vaccineret under graviditet med Focetria (en pandemisk H1N1-vaccine, som ligner Foclivia), der indeholder samme mængde MF59C.1 som Foclivia. Spontant rapporterede bivirkninger efter markedsføring og et interventionsstudie tyder hverken på direkte eller indirekte skadelige virkninger af Focetria-eksponering på graviditet. To store observationsstudier designet til at vurdere sikkerheden af Focetria-eksponering under graviditet viste heller ingen stigning i forekomsten af svangerskabsdiabetes, præeklampsi, abort, dødfødsel, lav fødselsvægt, præmatur fødsel, neonatale dødsfald eller kongenitale misdannelser blandt næsten 10.000 vaccinerede gravide kvinder og deres børn sammenlignet med uvaccinerede kontrolpersoner.

Sundhedspersonalet skal vurdere fordele og potentielle risici ved administration af Foclivia-vaccine til gravide kvinder og tage officielle anbefalinger med i vurderingen.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende brug af Foclivia under amning. De potentielle fordele og risici for moderen og barnet skal overvejes, før Foclivia administreres.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende human fertilitet. Et studie med hunkaniner viste ingen reproduktions- eller udviklingstoksicitet for Foclivia (se pkt. 5.3). Hanlig fertilitet er ikke blevet vurderet hos dyr.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Foclivia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af H5N1-vaccinen kombineret med MF59C.1-adjuvans (7,5 eller 15 mikrogram hæmagglutinin, HA), som enten indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005/ eller A/Vietnam/1194/2004-stammen, er blevet evalueret i ni kliniske studier hos raske forsøgspersoner omfattende 5055 voksne, ældre og børn. Der var 4041 voksne forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år og 540 ældre forsøgspersoner i alderen 61 år og derover. I den pædiatriske population var der 214 forsøgspersoner i alderen 6 til 35 måneder, 167 forsøgspersoner i alderen 3 til 8 år og 93 forsøgspersoner i alderen 9 til 17 år.

Den samlede sikkerhedsprofil var tilsvarende på tværs af de voksne, ældre og pædiatriske populationer.

Kliniske studier hos 383 forsøgspersoner, der fik MF59C.1-adjuveret vaccine med en H1N1-, H5N3- eller H9N2-stamme, viste en tilsvarende sikkerhedsprofil som H5N1-studierne.

Uanset antigendosis, antigensubtype eller aldersgruppe var de fleste lokale og systemiske bivirkninger efter administration af kort varighed, med debut tæt på vaccinationstidspunktet, og de var lette eller moderate i sværhedsgrad. På tværs af alle studier var der en generel tendens mod færre rapporter om lokale bivirkninger efter den anden vaccination sammenlignet med den første.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hos voksne fra 18 til 60 år var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (59 %), myalgi (34 %), hovedpine (26 %), rødme på injektionsstedet (24 %), træthed (24 %), induration på injektionsstedet (21 %), hævelse på injektionsstedet (15 %), kulderystelser (13 %) og utilpashed (13 %).

Hos ældre forsøgspersoner (≥ 61 år) var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (35 %), myalgi (24 %), rødme på injektionsstedet (17 %), hovedpine (16 %), kulderystelser (12 %), træthed (10 %) og utilpashed (10 %).

Hos børn og unge i alderen 3 til 17 år var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) smerter på injektionsstedet (95 %), hovedpine (61 %), myalgi (60 %), træthed (41 %), rødme på injektionsstedet (60 %), induration på injektionsstedet (34 %), hævelse på injektionsstedet (34 %), utilpashed (32 %), kvalme (25 %), svedtendens (18 %), kulderystelser (19 %), diarré (18 %) og ekkymose på injektionsstedet (16 %).

Hos spædbørn og børn i alderen 6 til 35 måneder var de hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 10\%$) rødme på injektionsstedet (62 %), irritabilitet (57 %), ømhed (55 %), usædvanlig gråd (48 %), søvnighed (45 %), induration på injektionsstedet (38 %), hævelse på injektionsstedet (37 %), ændrede spisevaner (36 %), diarré (34 %), feber (27 %), ekkymose på injektionsstedet (19 %), opkastning (10 %), svedtendens (10 %) og usædvanlig svedtendens (10 %).

Forespurgt og spontant rapporterede bivirkninger, der er indberettet efter en hvilken som helst vaccinationsdosis (dvs. første, anden eller booster) på tværs af forsøgspersonernes alder, er anført efter følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen og systemorganklasse: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Immunsystemet				Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ændrede spisevaner ¹	Appetitløshed		
Nervesystemet	Hovedpine			
Mave-tarm-kanalen	Kvalme ² , diarré ² , opkastning ²			
Hud og subkutane væv	Svedtendens ² , usædvanlig svedtendens ¹		Urticaria	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hævelse på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, ømhed på injektionsstedet ¹ , induration på injektionsstedet, rødme på injektionsstedet, ekkymose på injektionsstedet ² , træthed, kulderystelser/rysten, utilpashed, søvnighed ¹ , irritabilitet ¹ , usædvanlig gråd ¹ , feber ³	Blødning på injektionsstedet ¹		

¹ Kun indberettet hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 til 35 måneder

² Indberettet som Almindelig hos voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år)

³ Indberettet som Meget almindelig hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 8 år. Indberettet som Almindelig hos unge og voksne i alderen 9 til 60 år og Ikke almindelig hos ældre (≥ 61 år)

De fleste af disse reaktioner forsvinder som regel inden for 3 dage uden behandling.

Kliniske studier med specielle populationer

Bivirkninger hos specielle populationer er blevet evalueret i to kliniske studier, V87_25 og V87_26, der inkluderede voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner, som enten var raske eller havde underliggende medicinske tilstande eller immunsuppressive tilstande.

I studierne V87_25 and V87_26 var sikkerheden for H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske voksne og ældre forsøgspersoner i overensstemmelse med eksisterende sikkerhedsdata fra tidligere kliniske studier. Hos immunsvækkede forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år blev der imidlertid rapporteret lidt højere forekomst af kvalme (13,0 %). Endvidere blev der rapporteret højere forekomst af artralgi (op til 23,3 %) hos både voksne og ældre forsøgspersoner, der var immunsvækkede eller havde underliggende medicinske tilstande.

Følgende forespurgte bivirkninger blev endvidere indsamlet i disse to studier og rapporteret med følgende hyppigheder hos forsøgspersoner, der fik H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, uanset alder og helbredsstatus: diarré (op til 11,9 %), appetitløshed (op til 10,9 %) og opkastning (op til 1,7 %). I begge studier rapporterede forsøgspersoner med underliggende medicinske og immunsuppressive tilstande højere hyppigheder af diarré, appetitløshed og opkastning sammenlignet med raske forsøgspersoner (uanset alder).

Overvågning efter markedsføring

Der er ingen erfaring med Foclivia efter markedsføring.

Ud over de bivirkninger, der er anført fra kliniske studier, blev følgende bivirkninger indberettet fra overvågning efter markedsføring med H1N1v (godkendt til brug fra 6 måneders-alderen under influenzapandemien i 2009. Den indeholdt den samme MF59-adjuvans og var fremstillet ved samme fremgangsmåde som Foclivia).

Blod og lymfesystem

Lymfadenopati.

Immunsystemet

Allergiske reaktioner, anafylaksi inklusive dyspnø, bronkospasme, larynxødem, som i sjældne tilfælde fører til shock.

Nervesystemet

Svimmelhed, somnolens, synkope, præsynkope, neuralgi, paræstesi, kramper og neuritis.

Hjerte

Palpitationer, takykardi.

Mave-tarm-kanalen

Mavesmerter.

Hud og subkutane væv

Generaliserede hudreaktioner, inklusive pruritus, uspecifikt udslæt, angioødem.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Muskelsvaghed, smerter i ekstremiteter.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Asteni.

Følgende yderligere bivirkninger er indberettet fra overvågning efter markedsføring med ikke-adjuverede trivalente sæsonvacciner hos alle aldersgrupper og en trivalent MF59-adjuveret subunit-influenzasæsonvaccine, som er godkendt til brug hos ældre personer på 65 år og derover.

Blod og lymfesystem

Trombocytopeni (i visse tilfælde med reversibelt fald i trombocytal til under 5.000/mm³).

Nervesystemet

Neurologiske forstyrrelser, såsom encefalomyelitis og Guillain-Barrés syndrom.

Vaskulære sygdomme

Vasculitis, som kan være forbundet med forbigående nyrepåvirkning.

Hud og subkutane væv

Erythema multiforme.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Kraftig hævelse af injiceret ekstremitet, som varer i mere end 1 uge, cellulitislignende reaktion på injektionsstedet (nogle tilfælde af hævelse, smerter og rødme, der dækker mere end 10 cm og varer mere end 1 uge).

Dette lægemiddel indeholder thiomersal (en organisk kviksølvforbindelse) som konserveringsmiddel. Det er derfor muligt, at der kan forekomme sensibiliseringsreaktioner (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Influenzavaccine, ATC-kode J07BB02

Klinisk virkning og sikkerhed

Pandemiske beredskabsvacciner indeholder influenza-antigener, som er anderledes end antigenerne i de aktuelt cirkulerende influenza-vira. Disse antigener kan betragtes som 'nye' antigener og simulerer en situation, hvor målpopulationen for vaccination er immunologisk naive. Data indhentet med en pandemisk beredskabsvaccine vil understøtte en vaccinationsstrategi, der sandsynligvis vil blive anvendt med den pandemiske vaccine: data vedrørende klinisk effekt og sikkerhed af pandemiske beredskabsvacciner er relevante for pandemi-vacciner.

Immunrespons på H5N1-vaccine kombineret med MF59C.1-adjuvans, der indeholdt A/Vietnam/1194/2004- eller A/turkey/Turkey/1/2005-stammen.

Voksne (18-60 år)

Der er blevet udført et klinisk fase II-studie (V87P1) med H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/Vietnam/1194/2004, hos 312 raske voksne. Der blev med tre ugers mellemrum givet to doser vaccine, som indeholdt 7,5 mikrogram hæmagglutinin (HA)/dosis, til 156 forsøgspersoner. Immunogeniciteten blev vurderet hos 149 forsøgspersoner.

I et andet fase III-klinisk studie (V87P13), der omfattede 2.693 forsøgspersoner, fik 2.566 to doser H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, der indeholdt A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogram HA/dosis,

med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos en delgruppe (N=197) af forsøgspersonerne.

I et tredje klinisk studie (V87P11) fik 194 voksne forsøgspersoner to doser H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogram HA/dosis, med tre ugers mellemrum. Immunogeniciteten blev vurderet hos 182 forsøgspersoner.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 og mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos voksne målt med enkelt radial hæmolyse (SRH-analyse) var som følger:

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dage efter 2. dosis N=182
Seroprotektion (95 % CI)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Serokonvertering (95 % CI)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=128	-
Serostatus ved <i>baseline</i>	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotektion (95 % CI)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Serokonvertering (95 % CI)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²) eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** Geometriske middelfraktioner (GMR'er) af SRH

Mikroneutraliserings(MN)-resultater mod A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 og V87P13) viser en seroprotektion og serokonvertering på henholdsvis 67 % (60-74) til 85 % (78-90) og 65 % (58-72) til 83 % (77-89). Immunrespons på vaccination vurderet med MN-analyse stemmer overens med resultater opnået med SRH.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 85 % (79-90) og 93 % (89-96). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er på linje med resultater opnået med SRH.

Antistoffernes persistens efter primær vaccination i denne population blev vurderet med Hæmagglutination-Inhibition-(HI-), SRH- og MN-analyser. Sammenlignet med antistofniveauer opnået på dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsplaner var antistofniveauerne på dag 202 nedsat med 1/5 til 1/2 fra de tidligere værdier.

Ældre (≥ 61 år)

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistof mod H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine (A/Vietnam/1194/2004 og A/ turkey/Turkey/1/2005) hos

forsøgspersoner på 61 år og derover (et begrænset antal forsøgspersoner var over 70 år, N=123) målt med SRH og vurderet i to kliniske studier var som følger:

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dage efter 2. dosis N=132 ^c
Seroprotektion (95 % CI)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Serokonvertering (95 % CI)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA-antistof (SRH)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=143
Serostatus ved <i>baseline</i>	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotektion (95 % CI)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Serokonvertering (95 % CI)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a 62-88 år, ^b 61-68 år, ^c 61-89 år

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** GMS'er af SRH

MN-resultater mod A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 og V87P13) viser en seroprotektion og serokonvertering i intervallet henholdsvis 57 % (50-64) til 79 % (68-87) og 55 % (48-62) til 58 % (47-69). MN-resultaterne viste i lighed med SRH-resultaterne et stærkt immunrespons efter gennemførelse af primer-vaccinationsserier hos en population af ældre forsøgspersoner.

I Studie V87P11 tyder MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 på en seroprotektions- og serokonverteringsrate på henholdsvis 68 % (59-75) og 81 % (74-87). Immunrespons på vaccination målt ved MN-analyse er lig resultater opnået med SRH.

Antistoffernes persistens efter primær vaccination i denne population vurderet med HI-, SRH- og MN-test faldt fra 1/2 til 1/5 af post-vaccinationsniveauet på dag 202 sammenlignet med dag 43 efter gennemførelse af de primære vaccinationsplaner vurderet med HI-, SRH- og MN-test. Op til 50 % (N=33) af de ældre forsøgspersoner i alderen 62 til 88 år, der var blevet immuniseret med H5N1 MF59C.1-adjuveret vaccine, som indeholdt A/Vietnam/1194/2004, i studie V87P1, var serumbeskyttet ved seks måneder.

En tredje (booster-) dosis af H5N1-vaccine kombineret med MF59C.1 blev administreret 6 måneder efter den primære vaccinationsserie. Resultaterne vises efter SRH.

Seroprotektion*, serokonvertering** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Vietnam/1194/2004 målt med SRH var som følger:

	Studie V87P1 voksne A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis N=71	Studie V87P2 voksne A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis N=13	Studie V87P1 ældre A/Vietnam/1194/2004 booster efter 2. dosis N=38
SRH			
Seroprotektion (95 % CI)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Serokonvertering (95 % CI)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

- * Seroprotektion: SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$
- ** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** GMR'er af SRH

- Understøttende data hos populationer af voksne og ældre

I to "dose-finding"-studier modtog 80 voksne en adjuveret pandemisk beredskabsvaccine (H5N3 eller H9N2). Der blev administreret to doser vaccine med H5N3-stammen (A/Duck/Singapore/97) i 3 forskellige styrker (7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dosis) med tre ugers mellemrum.

Serumprøver blev testet mod den originale H5N3 og også et antal H5N1-isolater.

Serologisk respons målt med SRH-analyse viste, at 100 % af de vaccinerede opnåede seroprotektion, og at 100 % serokonverterede efter to injektioner med 7,5 mikrogram. Desuden blev det konstateret, at den adjuverede vaccine inducerede antistoffer, der krydsbeskyttede mod de H5N1-stammer, som blev isoleret i 2003 og 2004, som udviser antigen drift sammenlignet med de originale stammer.

Der blev administreret to doser vaccine, som indeholdt H9N2-stammen (A/chicken/Hong Kong/G9/97) i 4 forskellige styrker (3,75; 7,5; 15 og 30 mikrogram HA/dosis) med fire ugers mellemrum. Serologisk respons målt med HI-analyse viste, at 92 % af de vaccinerede opnåede seroprotektion, og 75 % serokonverterede efter to injektioner med 7,5 mikrogram.

Krydsreaktivitet

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af H5N1 A/Vietnam/1194/2004 mod A/turkey/Turkey/1/2005 og A/Indonesia/5/2005

Voksne (18-60 år)

Der kunne detekteres et vist heterologt immunrespons mod A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; clade 2.2.1) og A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) efter både anden og tredje vaccination, hvilket tyder på, at clade 1-vaccine udviser krydsreaktivitet mod clade 2-stammer.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA antistoffer mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 efter den anden dosis hos voksne på 18-60 år målt ved SRH-analyse og HI-analyse var som følger:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=197
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)**	NA†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)***	NA†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)°	NA†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)

	Serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{oo}	NA [‡]	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)
--	-------------------------------------------------	-----------------	-----------------	------------------	------------------

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** GMR'er af SRH

‡ I V87P1: baseline ikke testet

° målt ved HI-analyse ≥ 40

oo GMR'er af HI

MN-resultater for de kliniske studier V87P12, V87P3 og V87P13 i ovenstående tabel viste en seroprotektionsrate og en serokonverteringsrate mod A/turkey/Turkey/2005 i intervallet fra henholdsvis 10 % (2-27) til 39 % (32-46) og 10 % (2-27) til 36 % (29-43). MN-resultaterne viste en GMR mod A/turkey/Turkey/2005 i området fra 1,59 til 2,95.

Ældre (≥ 61 år)

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistoffer mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/05 efter den anden dosis hos ældre forsøgspersoner ≥ 61 år målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

	Anti-HA-antistof	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dage efter 2. dosis N=207
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)*	NA***	48 % (41-55)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)**	NA***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI) [°]	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Serokonverteringsrate (95 % CI) [°]	NA***	19 % (14-25)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{oo}	NA***	1,79 (1,56-2,06)

* målt ved SRH-analyse ≥ 25 mm²

** geometriske middelværdier af SRH

° målt ved HI-analyse ≥ 40

oo geometriske middelværdier af HI

*** I V87P1: baseline ikke testet

MN-resultater for de kliniske studier i tabellen ovenfor viste en seroprotektionsrate mod A/turkey/Turkey/05 i intervallet fra 11 % (3-25) (studie V87P1) til 30 % (24-37) (studie V87P13) og en serokonverteringsrate på 25 % (19-31) for studie V87P13. MN-resultater i studie V87P13 viste en GMR mod A/turkey/Turkey/05 på 2,01 (1,78-2,26).

Krydsreaktivt immunrespons fremkaldt af A/turkey/Turkey/1/2005 mod A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004

Heterologt immunrespons mod A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) kunne måles i studie V87P11 efter den anden vaccination, hvilket tyder på krydsreaktivitet for clade 2.2.1 vaccinen mod clade 2.1 stammerne.

Seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate** og serokonverteringsfaktor*** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/Indonesia/5/2005 og A/Vietnam/1194/2004 efter den anden dosis hos voksne (18-60 år) og ældre (≥ 61 år), målt ved SRH- og HI-analyser var som følger:

Anti-HA-antistof		V87P11 Voksne (18-60 år) N=182		V87P11 Ældre (≥ 61-89 år) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Seroprotektionsrate (95 % CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonverteringsfaktor (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	Seroprotektionsrate (95 % CI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonverteringsrate (95 % CI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonverteringsfaktor (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 aldersinterval for inkluderet population

* Seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm²

** Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal ≤ 4 mm²), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal > 4 mm²)

*** geometriske middelfraktioner af SRH

^o målt ved HI-analyse ≥ 40

^{oo} geometriske middelfraktioner af HI

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

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

Langsigtet booster-immunhukommelse:

En enkelt vaccination med H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine fremkaldte et højt og hurtigt serologisk respons hos forsøgspersoner, der var blevet primet 6 til 8 år tidligere med to doser af en anden vaccine med samme formulering men ved anvendelse af stammen H5N3.

I et fase I-klinisk studie (V87P3) fik voksne forsøgspersoner i alderen 18 til 65 år, der var primet 6 til 8 år tidligere med 2 doser MF59-adjuveret H5N3-vaccine/A/Duck/Singapore/97, administreret 2 booster-doser af H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine. SRH-resultater efter den første dosis, som efterligner præpandemisk priming plus en enkelt heterolog booster-dosis, viste seroprotektions- og serokonverteringsrater på 100 % (74-100) og en 18 gange stigning i SRH-areal (GMR).

Alternative vaccinationsprogrammer:

I et klinisk studie, hvor 4 forskellige vaccinationsprogrammer blev evalueret hos 240 forsøgspersoner i alderen 18 til 60 år, og hvor den anden dosis blev givet enten 1, 2, 3 eller 6 uger efter den første dosis af H5N1 MF59C.1-adjuveret A/Vietnam/1194/2004-vaccine, opnåede alle

vaccinationsprogramgrupper fra 3 uger efter den anden vaccination høje niveauer af antistoffer evalueret med SRH. SRH-seroprotektionsrater lå i intervallet fra 86 % til 98 %, serokonverteringsrater fra 64 % til 90 %, og GMR lå i intervallet fra 2,92 til 4,57. Immunresponsen var lavere i gruppen, der fik den anden dosis efter 1 uge og højere i grupper med længere intervaller i programmet.

Forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande:

Immunogeniciteten af H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske tilstande (studie V87_25) eller immunsuppressive tilstande (overvejende HIV-inficerede personer) (studie V87_26) sammenlignet med raske voksne (18 til 60 år) og ældre (≥ 61 år) blev evalueret i to randomiserede, kontrollerede fase III-kliniske studier (med en trivalent inaktiveret MF59-adjuveret subunit influenzasæsonvaccine godkendt til brug hos ældre personer i alderen 65 år og derover som komparator). I studie V87_25 og V87_26 var henholdsvis 96 og 67 forsøgspersoner over 70 år. I begge studier blev immunogeniciteten af H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 vist ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser efter både den første og anden dosis.

Geometrisk middellareal*, seroprotektionsrate*, serokonverteringsrate* og serokonverteringsfaktor** for anti-HA-antistof mod H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 målt ved hjælp af SRH-analyse 21 dage efter den anden dosis var som følger:

Studie V87_25				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (19-60 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-79 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Medicinske tilstande N=140	Raske N=57	Medicinske tilstande N=143	Raske N=57
Geometrisk middellareal (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)
Seroprotektionsrate (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)
Serokonverteringsrate (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)
Serokonverterings- faktor (95 % CI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Studie V87_26				
	Voksne (20-60 år) ^a	Voksne (18-59 år) ^a	Ældre (61-84 år) ^a	Ældre (61-91 år) ^a
Anti-HA-antistof (SRH)	Immun- svækkede N=143	Raske N=57	Immun- svækkede N=139	Raske N=62
Geometrisk middellareal (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)
Seroprotektionsrate (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)
Serokonverteringsrate (95 % CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonverterings- faktor (95 % CI)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a faktisk aldersinterval for inkluderet population

* målt ved SRH-analyse - seroprotektion: SRH-areal ≥ 25 mm², serokonvertering: SRH-areal ≥ 25 mm² for forsøgspersoner med et baseline-SRH-areal ≤ 4 mm² eller en mindst 50 % stigning i SRH-areal for forsøgspersoner med > 4 mm².

** geometriske middellratioer af SRH

HI-resultater for de to kliniske studier viste lavere værdier end de, der er rapporteret i tidligere studier. Serokonverteringsrater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 lå i henholdsvis intervallet fra 37,50 % til 43,10 % hos raske voksne og i intervallet fra 19,18 % til 26,47 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 21,43 % til 30,65 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 24,49 % til 27,86 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

MN-resultater mod homolog A/turkey/Turkey/1/2005 tyder på en serokonverteringsrate på henholdsvis 66,67 % hos raske voksne og i intervallet fra 33,57 % til 54,14 % hos voksne med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Serokonverteringsrater lå i intervallet fra 24,39 % til 29,03 % hos raske ældre forsøgspersoner og fra 31,65 % til 39,42 % hos ældre forsøgspersoner med immunsuppressive eller underliggende medicinske tilstande. Der blev observeret tilsvarende tendenser for seroprotektionsrater i begge studier.

I begge studierne V87_25 og V87_26 tyder de lavere niveauer af antistoffer (målt ved hjælp af HI-, SRH- og MN-analyser) og reducerede seroprotektionsrater hos voksne og ældre (≥ 61 år) forsøgspersoner med underliggende medicinske eller immunsuppressive tilstande på, at H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 muligvis ikke fremkalder det samme niveau af beskyttelse mod A/H5N1-stammen sammenlignet med raske voksne (se pkt. 4.4). Disse studier tilvejebragte begrænsede immunogenicitetsdata for forsøgspersoner med visse underliggende medicinske (især nedsat nyrefunktion og perifer kardiovaskulær sygdom) og immunsuppressive tilstande (især transplantatmodtagere og patienter i cancerbehandling). I disse studier blev der også målt lavere niveauer af antistoffer og reducerede seroprotektionsrater mod homolog H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 hos raske ældre forsøgspersoner sammenlignet med raske voksne, selvom tidligere studier har vist induktion af tilstrækkelige immunogene responser mod H5N1-stammer (se ovenfor vedrørende information om ældre).

Pædiatrisk population

Immunogeniciteten af aH5N1 hos den pædiatriske population blev vurderet i studie V87P6 og V87_30.

Studie V87P6 blev udført med en H5N1 A/Vietnam/1194/2004-vaccine kombineret med MF59C.1-adjuvans hos 471 børn fra 6 måneder til 17 år. Der blev administreret to doser på 7,5 mikrogram med tre ugers mellemrum og en tredje dosis 12 måneder efter den første dosis. Efter 3 uger fra den anden vaccination (dag 43) havde alle aldersgrupper (dvs. 6 til 35 måneder, 3 til 8 år og 9 til 17 år) opnået høje antistofniveauer mod A/Vietnam/1194/2004 evalueret med SRH- og HI-analyser som vist i nedenstående tabel.

		Børn (6 til 35 måneder)	Børn (3 til 8 år)	Unge (9 til 17 år)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroprotektionsrate (95 % CI)* Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI)*** Dag 43 til Dag 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotektionsrate (95 % CI)° Dag 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)

		Børn (6 til 35 måneder)	Børn (3 til 8 år)	Unge (9 til 17 år)
		N=134	N=91	N=89
	Serokonverteringsrate (95 % CI) ^{°°} Dag 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Serokonverteringsfaktor (95 % CI) ^{°°°} Dag 43 til Dag 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotektion blev defineret som HI-titer $\geq 1:40$

** Serokonvertering blev defineret som ikke-detekterbar titer til $\geq 1:40$, eller en 4 gange stigning fra en detekterbar dag 1-titer

*** Geometriske middelværdier af HI

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

°° Serokonvertering blev defineret som et SRH-areal $\geq 25 \text{ mm}^2$ for forsøgspersoner, der var seronegative ved baseline (dag 1-SRH-areal $\leq 4 \text{ mm}^2$), eller en signifikant (mindst 50 %) stigning i SRH-areal for forsøgspersoner, der var seropositive ved baseline (dag 1-SRH-areal $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° Geometriske middelværdier af SRH

MN-resultater mod en A/Vietnam/1194/2004 viser en seroprotektion på 99 % (95 %CI: 94-100), en serokonvertering på 97 % (95 %CI: 91-99) til 99 % (95 %CI: 96-100) og en GMR på 29 (95 %CI: 25-35) til 50 (95 %CI: 44-58).

Studie V87_30 var et randomiseret, observatørblindet multicenterstudie til måling af immunogenicitet af seks formuleringer i relation til H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 og MF59-adjuvansforhold. I dette studie blev 420 pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 måneder til 8 år opdelt i to alderskohorter: 6 til 35 måneder (N=210) og 3 til 8 år (N=210).

Vaccinen blev administreret som to separate injektioner givet med 3 ugers mellemrum.

Antistofniveauer mod A/turkey/Turkey/1/2005 blev målt med HI- og MN-analyser tre uger efter den anden vaccination (dag 43). Det immunologiske respons for den godkendte formulering (7,5 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dosis) og studieformuleringen med halvdelen af antigenindholdet (3,75 mikrogram HA med 100 % MF59-adjuvans, 0,5 ml dosis) er vist nedenfor.

Formulering		7,5 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans		3,75 mikrogram HA/ 100 % MF59-adjuvans	
Aldersgruppe		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	Seroprotektionsrate (95 % CI)* Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonverteringsfaktor (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)
	Serokonverteringsrate (95 % CI)** Dag 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)

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

* Seroprotektion blev defineret som HI-titer $\geq 1:40$

** Serokonvertering blev defineret som ikke-detekterbar titer til $\geq 1:40$ eller en 4 gange stigning fra en detekterbar dag 1-titer

*** Geometriske middeltiterratioer

Immunogenicitetsresultater med Focetria H1Nv (Studie V111_03):

Seroprotektionsrate og serokonverteringsrate målt med HI-analyse og serokonverteringsfaktor udtrykt som geometriske middelværdier af HI for anti-HA-antistof til H1N1v efter administration af en og to 7,5 mikrogram doser Focetria blev evalueret hos 70 børn og unge (9 til 17 år), 60 børn (3 til 8 år), 58 småbørn (12 til 35 måneder) og 49 spædbørn (6 til 11 måneder). De fastsatte CHMP-immunogenicitetskriterier for voksne (18 til 60 år) blev nået efter både første og anden dosis i alle ovennævnte aldersgrupper (både i den samlede population og i den delgruppe, der var seronegativ ved *baseline*).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Foclivia i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til aktiv immunisering mod H5N1 deltype af Influenza A-virus. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Foclivia er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel af videnskabelige årsager. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data opnået med Foclivia og med sæson-influenzavaccine indeholdende MF59C.1-adjuvans viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance, kvindelig fertilitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet (gennem hele ammeperioden).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Dinatriumphosphatdihydrat
Magnesiumchloridhexahydrat
Calciumchloriddihydrat
Thiomersal
Vand til injektionsvæsker.

Se pkt. 2 vedrørende adjuvanset.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfrys. Skal kasseres, hvis vaccinen har været nedfrosset. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5,0 ml i 10-dosis hætteglas (type I-glas) med prop (halobutylgummi). Pakninger med 10 stk. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Flerdosishætteglasset omrystes forsigtigt, før en dosis (0,5 ml) trækkes op i en injektionssprøjte. Efter omrystning er det normale udseende af Foclivia en mælkevid suspension. Kontroller suspensionen visuelt før administration. I tilfælde af partikler og/eller usædvanligt udseende skal vaccinen kasseres.

Selv om Foclivia i flerdosishætteglas indeholder konserveringsmiddel, der hæmmer mikrobiel vækst, påhviler det brugeren at minimere risikoen for kontaminering af flerdosishætteglas ved hver optrækning af en dosis.

Registrér dato og klokkeslæt for første dosisudtrækning på hætteglasetiketten.

Mellem hver brug opbevares flerdosishætteglas ved de anbefalede opbevaringsbetingelser mellem 2 °C og 8 °C. Flerdosishætteglas bør benyttes inden for 24 timer fra første udtrækning.

Tilgængelige data tyder på, at flerdosishætteglas kan anvendes op til maksimalt 72 timer efter første udtrækning, men en sådan forlænget opbevaringsperiode bør ikke udgøre en foretrukket måde.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/577/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. oktober 2009

Dato for seneste fornyelse: 27. juni 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

Foclivia må kun markedsføres, når WHO/EU officielt har erklæret, at der er en influenzapandemi, og på betingelse af at indehaveren af markedsføringstilladelsen til Foclivia tager behørigt hensyn til den officielt erklærede pandemistamme.

- **Officiel batchfrigivelse:**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Uden for den pandemiske periode opretholdes den normale PSUR-frekvens og det normale PSUR-format med en specifik gennemgang af uønskede hændelser af særlig interesse (*adverse events of special interest*, AESI'er). Dette bør omfatte data fra igangværende studier eller hvis relevant fra klinisk anvendelse af pandemiske beredskabsstammer.

I en pandemisk situation skal ressourcerne koncentreres om en betimelig og effektiv overvågning af sikkerhedsprofilen for de influenzavacciner, der anvendes under pandemien. Yderligere kan en årlig cyklus være for lang til at kunne vurdere vaccinnens sikkerhed, når høje eksponeringsniveauer forventes inden for kort tid. Derfor vil årlige PSUR'er, som falder inden for den pandemiske periode, blive erstattet af månedlige 'simplificerede PSUR'er' (S-PSUR) ledsaget af en oversigt over vaccinedistributionen.

- Indsendelsesfrekvens:
 - Uret startes fra den første mandag efter afsendelse af den første vaccinebatch.
 - Første data-lock point er 30 dage senere.
 - S-PSUR fremsendelse til Rapporteur og CHMP-medlemmer på dag 45.
 - Rapporturens vurderingsrapport udsendes til CHMP-medlemmerne på dag 50.
 - CHMP-rapporten sendes til fremstilleren af vaccinen på dag 55.
 - Rapportering skal være månedlig de første 6 måneder.
 - Frekvensen tages op til overvejelse af indehaveren af markedsføringstilladelsen og (Co-) Rapportøren hver 6. måned.

Når CHMP har bestemt, at S-PSUR ikke længere er nødvendig, vil en komplet PSUR, der dækker perioden siden "data-lock point" for den sidste rutinemæssige PSUR, blive indsendt inden for en tidsramme, som aftales med Rapportøren.

- Format for den forenklede PSUR:

Kun uvilkårlig rapporteret data må inkluderes i PSUR'en. Rapporten skal inkludere følgende tabeller med samlet dokumentation.

1. En oversigt over alle spontane tilfælde per land, opdelt i henhold til rapporttype (bekræftet af en læge eller ikke bekræftet af en læge) og sværhedsgrad, for perioden omfattet af rapporten og kumulativt.
2. En oversigt over alle spontane bivirkninger inddelt efter systemorganklasse (SOC) og foretrukket term (PT), opdelt i henhold til rapporttype (bekræftet af en læge eller ikke bekræftet af en læge), herunder antal rapporter med dødsfald, for perioden omfattet af rapporten og kumulativt.
3. Bivirkninger af speciel interesse (AESI) opdelt i henhold til rapporttype (bekræftet af en læge eller ikke bekræftet af en læge). AESI'er defineres som følger:

Neuritis	PT'er "Plexopati brachialis", "Mononeuritis", "Neuritis", "Neuralgisk amyotrofi", "Radiculitis brachialis"
Krampeanfald	indsnævret SMQ "Generaliserede kramper efter immunisering"
Encefalitis (encefalomyelitis)	indsnævret SMQ "Ikke-smitsom encefalitis"
Vaskulitis	indsnævret SMQ "Vasculitis"
Guillain-Barrés syndrom (GBS)	indsnævret SMQ "Guillain-Barrés syndrom"
Demyelinering	indsnævret SMQ "Demyelinering" (eftersom GBS også er inkluderet i denne SMQ, vil der forekomme overlapning i antallet af tilfælde for disse to kategorier)
Bells parese	PT'er "Ansigtsslammelse", "Ansigtsparese", "Facial nerveforstyrrelse", "Okulofacial lammelse", "Bells parese"
Immuntrombocytopeni	HLT trombocytopeni

4. Alvorlige bivirkninger uden for listen (SOC, PT'er) opdelt i henhold til rapporttype (bekræftet af en læge eller ikke bekræftet af en læge) for perioden omfattet af rapporten og kumulativt.
5. En oversigt over alle spontane bivirkninger opstillet efter aldersgruppe, SOC og PT, opdelt i henhold til rapporttype (bekræftet af en læge eller ikke bekræftet af en læge) for perioden omfattet af rapporten og kumulativt.

6. Alle spontane bivirkninger (SOC, PT'er) hos gravide kvinder, opdelt i henhold til rapporttype (bekræftet af en læge eller ikke bekræftet af en læge) for perioden omfattet af rapporten og kumulativt.

Følgende principper bør følges ved dataindsamling:

- Med undtagelse af Tabel 1 vil alle tabeller være baseret på antal bivirkninger (fremlagt på PT-niveau og inddelt efter SOC og ikke på antal tilfælde.
- Alle tabeller skal baseres på generiske og ikke produktspecifikke data.¹ Produktspecifikke data kan medtages i vurderingen af de påviste resultater.
- "Kumulativt" betyder siden brugen af vaccinen; tilfælde der ikke er rapporteret under den pågældende periode bør ikke være vist i tabellen.
- Alle tilfælde, som ikke er bekræftede af en læge, er dem, som blev indtastet i databasen inden *data-lock point*. De data, der ikke er blevet indtastet endnu, skal rapporteres i den følgende S-PSUR.
- En opstilling af dødsfald vil blive vedlagt i et bilag.

Der skal gives en kort opsummering, hvori de validerede resultater og problemområder er fremhævet, mens der tages højde for informationen fra forstærket sikkerhedsovervågning (*enhanced safety surveillance*, ESS). I tilfælde af flere resultater kan vurderingen af resultater blive prioriteret, og der skal indføres passende tidsrammer for indsendelse af en fuldstændig evalueringsrapport af resultaterne.

Vaccinedistributionsrapport

For at sætte sikkerhedsrapporten i kontekst skal der inkluderes en opsummering over distributionen af vaccine, der indeholder detaljerede oplysninger om antallet af vaccinedoser, der er distribueret til

- i) EU-medlemsstater i rapporteringsperioden opstillet efter batchnummer,
- ii) EU-medlemsstater kumulativt og
- iii) resten af verden.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER/TILTAG EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

¹ Baseret på formodningen om, at produktnavnet ikke vil blive opgivet i de fleste tilfælde.

Beskrivelse	Tidsfrist
Ansøgeren skal indsamle dokumentation om klinisk sikkerhed og virkning af den pandemiske vaccine i løbet af pandemien og indsende disse oplysninger til CHMP til vurdering	Afhængig af hvornår den første pandemi finder sted samt efter implementering af vaccinen.
Ansøgeren skal udføre en ESS under pandemien som beskrevet i RMP.	Afhængig af hvornår den første pandemi finder sted samt efter implementering af vaccinen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAPÆSKE TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Foclivia injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Pandemisk influenzavaccine (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis (0,5 ml) indeholder: Aktive stoffer: Influenzavirus overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase), formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold og adjuveret med MF59C.1 af følgende stamme:

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

Adjuvans: MF59C.1 olie i vand-emulsion indeholdende squalen som oliefase stabiliseret med polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en citratbuffer (natriumcitrat, citronsyre).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat, vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

1 x fyldt injektionssprøjte med kanyle med enkeltdosis (0,5 ml)
1 x fyldt injektionssprøjte uden kanyle med enkeltdosis (0,5 ml)
10 x fyldt injektionssprøjte med kanyle med enkeltdosis (0,5 ml)
10 x fyldt injektionssprøjte uden kanyle med enkeltdosis (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Administreres intramuskulært i deltamusklen.

Advarsel: Må ikke injiceres intravaskulært eller intradermalt.

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes forsigtigt før brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/577/001 1 fyldt sprøjte med kanyle
EU/1/09/577/002 10 fyldte sprøjter med kanyle
EU/1/09/577/005 1 fyldt sprøjte uden kanyle
EU/1/09/577/006 10 fyldte sprøjter uden kanyle

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PAPÆSKE TIL HÆTTEGLAS MED 1 DOSIS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Foclivia injektionsvæske, suspension
Pandemisk influenzavaccine (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis (0,5 ml) indeholder: Aktive stoffer: Influenzavirus overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase), formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold og adjuveret med MF59C.1 af følgende stamme:

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

Adjuvans: MF59C.1 olie i vand-emulsion indeholdende squalen som oliefase stabiliseret med polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en citratbuffer (natriumcitrat, citronsyre).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat, vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

Hætteglas
10 x 1 dosis
1 dosis (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Administreres intramuskulært i deltamusklen.

Advarsel: Må ikke injiceres intravaskulært eller intradermalt.

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes forsigtigt før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/577/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PAPÆSKE TIL HÆTTEGLAS MED 10 DOSER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Foclivia injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder
Pandemisk influenzavaccine (overfladeantigener, inaktiveret, adjuveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis (0,5 ml) indeholder: Aktive stoffer: Influenzavirus overfladeantigener (hæmagglutinin og neuraminidase), formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold og adjuveret med MF59C.1 af følgende stamme:

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

Adjuvans: MF59C.1 olie i vand-emulsion indeholdende squalen som oliefase stabiliseret med polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en citratbuffer (natriumcitrat, citronsyre).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat, thiomersal, vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

Hætteglas
10 x 10 doser
1 dosis (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Administreres intramuskulært i deltamusklen.

Advarsel: Må ikke injiceres intravaskulært eller intradermalt.

Læs indlægssedlen inden brug.

Omrystes forsigtigt før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/577/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE OG HÆTTEGLAS MED 1 DOSIS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Foclivia injektionsvæske
Pandemisk influenzavaccine (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)
i.m.-injektion i deltamusklen

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Omrystes forsigtigt før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

Seqirus S.r.l. - Italien
Opbevares i køleskab.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED 10 DOSER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Foclivia injektionsvæske
Pandemisk influenzavaccine (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)
i.m.-injektion i deltamusklen

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Omrystes forsigtigt før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml-hætteglas, som indeholder 10 doser (0,5 ml/dosis)

6. ANDET

Seqirus S.r.l. - Italien
Opbevares i køleskab.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Foclivia injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Foclivia
3. Sådan får du Foclivia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Foclivia er en vaccine, som er beregnet til at forebygge influenza, når den officielt er blevet erklæret pandemisk (udbredt over det meste af jordkloden).

Pandemisk influenza er en type influenza, som opstår i tidsintervaller, der varierer fra under 10 år til årtier. Den spredes hurtigt over hele verden. Symptomerne på pandemisk influenza ligner symptomerne på almindelig influenza, men de kan være mere alvorlige.

Vaccinen er til anvendelse til forebyggelse af influenza forårsaget af virustypen H5N1.

Efter indsprøjtning af vaccinen vil kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) danne sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af stofferne i vaccinen kan give influenza.

Ligesom med andre vacciner er det ikke sikkert, at Foclivia yder fuld beskyttelse til alle, der får vaccinen.

2. Det skal du vide, før du får Foclivia

Du må ikke få Foclivia, hvis du:

- har opleveret alvorlige allergiske (dvs. livstruende) reaktioner over for nogen af Foclivias indholdsstoffer,
- er overfølsom (allergisk) over for influenzavacciner eller et af de øvrige indholdsstoffer i Foclivia,
- er allergisk over for æg, hønseprotein, ovalbumin,
- er allergisk over for kanamycinsulfat og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison, formaldehyd, cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB).
 - Tegn på en allergisk reaktion kan omfatte kløende hududslæt, stakåndethed og hævelser i ansigt eller tunge.
 - I en pandemisk situation vil du måske alligevel få vaccinen. I så fald skal der være umiddelbar adgang til lægebehandling i tilfælde af, at du får en allergisk reaktion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får denne vaccine:

- hvis du har feber,
- hvis du er syg eller har en infektion,
- hvis du får behandling, der undertrykker dit immunsystem, f.eks. kortikosteroidbehandling eller kemoterapi mod kræft, eller hvis du har en lidelse, som gør dig modtagelig for infektioner (immunodefektlidelser).

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du har problemer med, at dit blod ikke størkner, eller hvis du let får blå mærker.

Lægen skal informere dig om risikoen for at få kramper, især hvis du tidligere har haft epilepsi.

Besvimelse kan forekomme efter eller endda før enhver indsprøjtning med kanyler. Hvis du tidligere er besvimmelst i forbindelse med en injektion, skal du derfor fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet.

Foclivia giver muligvis ikke fuld beskyttelse til alle, der vaccineres, især ældre personer, og personer med svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter, eller personer med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer. Fortæl lægen, hvis du har et svagt immunforsvar eller et underliggende langvarigt medicinsk problem.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, SKAL DU FORTÆLLE DET TIL LÆGEN ELLER SUNDHEDSPERSONALET, da det kan være, at du så ikke bør få vaccinen, eller at tidspunktet for, hvornår du skal have den, skal udskydes.

Brug af anden medicin sammen med Foclivia

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, herunder medicin, som ikke er købt på recept, eller du for nylig har fået en anden vaccine. Foclivia kan gives samtidig med ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner. Der er ingen oplysninger om brug af Foclivia sammen med vacciner, som ikke er influenzavacciner. Hvis det ikke kan undgås at give Foclivia samtidig med andre vacciner, skal vaccinerne indsprøjtes i to forskellige lemmer. I sådanne tilfælde skal du være opmærksom på, at bivirkningerne kan være mere intense.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sundhedspersonalet til råds, før du får denne vaccine. Din læge skal afveje fordelene op mod de mulige risici ved at give dig vaccinen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de bivirkninger, der er omtalt under punkt 4 "Bivirkninger", kan påvirke evnen til at køre motorkøretøj og betjene maskiner.

Foclivia indeholder natrium og kalium

Foclivia indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) og mindre end 1 mmol kalium (39 mg) per dosis. Det er stort set natrium- og kaliumfrit.

3. Sådan får du Foclivia

Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen i overensstemmelse med de officielle retningslinjer. En dosis (0,5 ml) vaccine injiceres i overarmen (deltamusklen) eller øverst på låret afhængig af muskelmassen.

Der bør gives en ny dosis vaccine efter et interval på mindst 3 uger.

4. Bivirkninger

Foclivia kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller tag på den nærmeste skadestue, hvis du oplever følgende bivirkning – du kan have behov for akut lægehjælp eller indlæggelse:

- Vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, en svag og hurtig puls og hududslæt, hvilket er symptomer på en anafylaktisk reaktion (en meget kraftig allergisk reaktion)

Bivirkningerne nedenfor er opstået under kliniske studier med Foclivia:

Lette bivirkninger

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 bruger ud af 10):

- Smerter/ømhed på injektionsstedet
- Hårdhed på injektionsstedet
- Rødme på injektionsstedet
- Hævelse på injektionsstedet
- Blå mærker ved injektionsstedet
- Muskelsmerter
- Hovedpine
- Træthed
- Generel utilpashed
- Kulderyster
- Svedtendens*
- Kvalme*
- Ændrede spisevaner**
- Diarré
- Opkastning
- Svedtendens og usædvanlig svedtendens**
- Søvnighed**
- Irritabilitet**
- Usædvanlig gråd**
- Feber***

**Indberettet som Almindelig hos voksne og ældre*

***Kun indberettet hos spædbørn og små børn i alderen 6-35 måneder*

****Indberettet som Meget almindelig hos børn i alderen 6 måneder til 8 år. Indberettet som Almindelig hos unge og voksne i alderen 9-60 år og Ikke almindelig hos ældre (over 61 år)*

Almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 100):

- Ledsmerter
- Blødning på injektionsstedet
- Appetitløshed

Ikke almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 1.000):

- Nældefeber (urticaria)

Disse bivirkninger er sædvanligvis lette og forsvinder inden for 3 dage uden behandling. SØG LÆGE, hvis bivirkningerne varer ved.

Bivirkninger hos patienter med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer, og svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter

Kvalme, ledsmerter, diarré og appetitløshed er meget hyppigt rapporterede bivirkninger i denne population. Endvidere er opkastning hyppigt rapporteret.

Andre sjældne bivirkninger, som er set efter rutinemæssig brug

Nedenstående yderligere bivirkninger er forekommet i dagene og ugerne efter vaccination med Focetria H1N1v-vaccine, som er en anden vaccine, der ligner Foclivia og indeholder det samme adjuvans. Disse bivirkninger kan måske også forekomme med Foclivia.

- Generelle hudreaktioner inklusive
 - Kløe
 - Udslæt eller hævelse af hud og slimhinder
 - Angioødem (unormal hævelse af huden, sædvanligvis omkring øjne, af læber, tunge, hænder eller fødder, som følge af en allergisk reaktion).
- Mave-tarmlidelser såsom:
 - Mavesmerter
- Svimmelhed, døsighed.
- Neurologiske lidelser som
 - Svær stikkende eller pulserende smerte langs en eller flere nerver
 - Prikken
 - Krampeanfald
 - Neuritis (nervebetændelse)
 - Synkope eller præsynkope (besvimelse eller følelse af at være ved at besvime)
- Hævede lymfekirtler, hjertebanken (uregelmæssige eller kraftige hjerteslag), takykardi (hurtigere hjerteslag end normalt), svaghed, smerte i arme/ben, hoste og asteni (usædvanlig kraftsløshed).
- Allergiske reaktioner, muligvis med åndenød, hvæsende vejrtrækning, hævelse af svælget eller førende til et farligt fald i blodtrykket, som kan føre til shock, hvis det ikke behandles. Lægerne kender til denne risiko, og de har derfor udstyr til akut behandling til brug i disse tilfælde.

Herudover er bivirkningerne i listen nedenfor set i dagene eller ugerne efter vaccination med vacciner med eller uden adjuvans, som gives rutinemæssigt hvert år for at forebygge sæsoninfluenza. Disse bivirkninger kan muligvis forekomme med Foclivia.

- Lavt blodpladetal, som kan medføre blødning eller blå mærker.
- Vaskulitis (betændelse i blodkarrene, hvilket kan forårsage hududslæt, ledsmerter og nyreproblemer).
- Erythema multiforme (en slags allergisk hudreaktion, der forekommer som respons på lægemidler, infektioner eller sygdomme).
- Neurologiske lidelser som encephalomyelitis (betændelse i centralnervesystemet) og en slags lammelse, som kaldes Guillain-Barrés syndrom.
- Hævelse, smerter og rødme på injektionsstedet, der dækker mere end 10 cm og varer mere end én uge (cellulitislignende reaktion på injektionsstedet).
- Kraftig hævelse af armen eller benet, som injektionen er givet i, og som varer mere end én uge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Foclivia efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Skal kasseres, hvis vaccinen har været nedfrosset. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Foclivia indeholder:

- Aktivt stof:

De aktive stoffer i vaccinen er rensede virus-proteiner (kaldet hæmagglutinin og neuraminidase). De isoleres fra overfladen af influenzaviruspartikler, som er formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold og inaktiveret med formaldehyd. Disse virus-proteiner er tilberedt af stammen af den influenzavirus, som er i overensstemmelse med Verdenssundhedsorganisationens (WHO) anbefalinger og EU's bestemmelser vedrørende en officielt erklæret pandemisk situation.

En dosis (0,5 ml) af vaccinen indeholder mindst 7,5 mikrogram hæmagglutinin af følgende anbefalede influenzavirusstamme:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vaccinen indeholder et 'adjuvans' (et hjælpestof, som indeholder squalen) for at stimulere en bedre reaktion. Adjuvanset indeholder også polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en citratbuffer (natriumcitrat, citronsyre).

- Øvrige indholdsstoffer:

De øvrige indholdsstoffer er: natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat og vand til injektioner.

Udseende og pakningsstørrelser

Foclivia er en mælkehvid væske.

Foclivia leveres i en brugsklar injektionssprøjte, der indeholder en enkelt dosis (0,5 ml), i æske med 1 eller 10 stk. med eller uden kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien

Fremstiller

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Foclivia er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det af videnskabelige årsager ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om Foclivia på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Anvisninger i administration af vaccinen:

Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der foreligger ingen data for Foclivia ved subkutan administration.

Når der anvendes en fyldt injektionssprøjte uden kanyle, som leveres med et Luer-Lock system, fjernes hættten på sprøjtes spids ved at skrue den mod uret. Når hættten er taget af, påsættes en kanyle på sprøjten ved at skrue den med uret, indtil den låser. Når kanylen er låst på plads, fjernes kanylebeskytteren, og vaccinen administreres.

Brugsklar injektionssprøjte, der indeholder en enkelt dosis på 0,5 ml.

Omrystes forsigtigt før brug. Efter omrystning er det normale udseende af Foclivia en mælkehvid suspension.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Foclivia injektionsvæske, suspension

Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Foclivia
3. Sådan får du Foclivia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Foclivia er en vaccine, som er beregnet til at blive givet for at forebygge en influenza, når den officielt er blevet erklæret pandemisk (udbredt over det meste af jordkloden).

Pandemisk influenza er en type influenza, som opstår i tidsintervaller, der varierer fra under 10 år til flere årtier. Den spredes hurtigt over hele verden. Symptomerne på pandemisk influenza ligner symptomerne på almindelig influenza, men de kan være mere alvorlige.

Vaccinen er til anvendelse til forebyggelse af influenza forårsaget af virustypen H5N1.

Efter indsprøjtning af vaccinen vil kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) danne sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af stofferne i vaccinen kan give influenza.

Ligesom med andre vacciner er det ikke sikkert, at Foclivia yder fuld beskyttelse til alle, der får vaccinen.

2. Det skal du vide, før du får Foclivia

Du må ikke få Foclivia, hvis du:

- har opleveret alvorlige allergiske (dvs. livstruende) reaktioner over for nogen af Foclivias indholdsstoffer,
- er overfølsom (allergisk) over for influenzavacciner eller et af de øvrige indholdsstoffer i Foclivia,
- er allergisk over for æg, hønseprotein, ovalbumin,
- er allergisk over for kanamycinsulfat og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison, formaldehyd, cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB).
 - Tegn på en allergisk reaktion kan omfatte kløende hududslæt, stakåndethed og hævelser i ansigt eller tunge.
 - Men i en pandemisk situation vil du måske alligevel få vaccinen. I så fald skal der være umiddelbar adgang til lægebehandling i tilfælde af, at du får en allergisk reaktion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får denne vaccine:

- hvis du har feber,
- hvis du er syg eller har en infektion,
- hvis du får behandling, der undertrykker dit immunsystem, f.eks. kortikosteroidbehandling eller kemoterapi mod kræft, eller hvis du har en lidelse, som gør dig modtagelig for infektioner (immunodefektlidelser).

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du har problemer med, at dit blod ikke størkner, eller hvis du let får blå mærker.

Lægen skal informere dig om risikoen for at få kramper, især hvis du tidligere har haft epilepsi.

Besvimelse kan forekomme efter eller endda før enhver indsprøjtning med kanyler. Hvis du tidligere er besvimmelagtig i forbindelse med en injektion, skal du derfor fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet.

Foclivia giver muligvis ikke fuld beskyttelse til alle, der vaccineres, især ældre personer, og personer med svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter, eller personer med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer. Fortæl lægen, hvis du har et svagt immunforsvar eller et underliggende langvarigt medicinsk problem.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, SKAL DU FORTÆLLE DET TIL LÆGEN ELLER SUNDHEDSPERSONALET, da det kan være, at du så ikke bør få vaccinen, eller at tidspunktet for, hvornår du skal have den, skal udskydes.

Brug af anden medicin sammen med Foclivia

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, herunder medicin, som ikke er købt på recept, eller du for nylig har fået en anden vaccine. Foclivia kan gives samtidig med ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner. Der er ingen oplysninger om brug af Foclivia sammen med vacciner, som ikke er influenzavacciner. Hvis det ikke kan undgås at give Foclivia samtidig med andre vacciner, skal vaccinerne indsprøjtes i to forskellige lemmer. I sådanne tilfælde skal du være opmærksom på, at bivirkningerne kan være mere intense.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sundhedspersonalet til råds, før du får denne vaccine. Din læge skal afveje fordelene op mod de mulige risici ved at give dig vaccinen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de bivirkninger, der er omtalt under punkt 4 "Bivirkninger", kan påvirke evnen til at køre motorkøretøj og betjene maskiner.

Foclivia indeholder natrium og kalium

Foclivia indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) og mindre end 1 mmol kalium (39 mg) per dosis. Det er stort set natrium- og kaliumfrit.

3. Sådan får du Foclivia

Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen i overensstemmelse med de officielle retningslinjer. En dosis (0,5 ml) vaccine injiceres i overarmen (deltamusklen) eller øverst på låret afhængig af muskelmassen.

Der bør gives en ny dosis vaccine efter et interval på mindst 3 uger.

4. Bivirkninger

Foclivia kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller tag på den nærmeste skadestue, hvis du oplever følgende bivirkning – du kan have behov for akut lægehjælp eller indlæggelse:

- Vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, en svag og hurtig puls og hududslæt, hvilket er symptomer på en anafylaktisk reaktion (en meget kraftig allergisk reaktion)

Bivirkningerne nedenfor er opstået under kliniske studier med Foclivia:

Lette bivirkninger

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 bruger ud af 10):

- Smerter/ømhed på injektionsstedet
- Hårdhed på injektionsstedet
- Rødme på injektionsstedet
- Hævelse på injektionsstedet
- Blå mærker ved injektionsstedet
- Muskelsmerter
- Hovedpine
- Træthed
- Generel utilpashed
- Kulderystelser
- Svedtendens*
- Kvalme*
- Ændrede spisevaner**
- Diarré
- Opkastning
- Svedtendens og usædvanlig svedtendens**
- Søvnighed**
- Irritabilitet**
- Usædvanlig gråd**
- Feber***

**Indberettet som Almindelig hos voksne og ældre*

***Kun indberettet hos spædbørn og små børn i alderen 6-35 måneder*

****Indberettet som Meget almindelig hos børn i alderen 6 måneder til 8 år. Indberettet som Almindelig hos unge og voksne i alderen 9-60 år og Ikke almindelig hos ældre (over 61 år)*

Almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 100):

- Ledsmerter
- Blødning på injektionsstedet
- Appetitløshed

Ikke almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 1.000):

- Nældefeber (urticaria)

Disse bivirkninger er sædvanligvis lette og forsvinder inden for 3 dage uden behandling. SØG LÆGE, hvis bivirkningerne varer ved.

Bivirkninger hos patienter med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer, og svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter

Kvalme, ledsmerter, diarré og appetitløshed er meget hyppigt rapporterede bivirkninger i denne population. Endvidere er opkastning hyppigt rapporteret.

Andre sjældne bivirkninger, som er set efter rutinemæssig brug

Nedenstående yderligere bivirkninger er forekommet i dagene og ugerne efter vaccination med Focetria H1N1v-vaccine, som er en anden vaccine, der ligner Foclivia og indeholder det samme adjuvans. Disse bivirkninger kan måske også forekomme med Foclivia.

- Generelle hudreaktioner inklusive
 - Kløe
 - Udslæt eller hævelse af hud og slimhinder
 - Angioødem (unormal hævelse af huden, sædvanligvis omkring øjne, af læber, tunge, hænder eller fødder, som følge af en allergisk reaktion).
- Mave-tarmlidelser såsom:
 - Mavesmerter
- Svimmelhed, døsighed.
- Neurologiske lidelser som
 - Svær stikkende eller pulserende smerte langs en eller flere nerver
 - Prikken
 - Krampeanfald
 - Neuritis (nervebetændelse)
 - Synkope eller præsynkope (besvimelse eller følelse af at være ved at besvime)
- Hævede lymfekirtler, hjertebanken (uregelmæssige eller kraftige hjerteslag), takykardi (hurtigere hjerteslag end normalt), svaghed, smerte i arme/ben, hoste og asteni (usædvanlig kraftsløshed).
- Allergiske reaktioner, muligvis med åndenød, hvæsende vejrtrækning, hævelse af svælget eller førende til et farligt fald i blodtrykket, som kan føre til shock, hvis det ikke behandles. Lægerne kender til dette risiko, og de har derfor udstyr til akut behandling til brug i disse tilfælde.

Herudover er bivirkningerne i listen nedenfor set i dagene eller ugerne efter vaccination med vacciner med eller uden adjuvans, som gives rutinemæssigt hvert år for at forebygge sæsoninfluenza. Disse bivirkninger kan muligvis forekomme med Foclivia.

- Lavt blodpladetal, som kan medføre blødning eller blå mærker.
- Vaskulitis (betændelse i blodkarrene, hvilket kan forårsage hududslæt, ledsmerter og nyreproblemer).
- Erythema multiforme (en slags allergisk hudreaktion, der forekommer som respons på lægemidler, infektioner eller sygdomme).
- Neurologiske lidelser som encephalomyelitis (betændelse i centralnervesystemet) og en slags lammelse, som kaldes Guillain-Barrés syndrom.
- Hævelse, smerter og rødme på injektionsstedet, der dækker mere end 10 cm og varer mere end én uge (cellulitislignende reaktion på injektionsstedet).
- Kraftig hævelse af armen eller benet, som injektionen er givet i, og som varer mere end én uge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Foclivia efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Skal kasseres, hvis vaccinen har været nedfrosset. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Foclivia indeholder:

- Aktivt stof:

De aktive stoffer i vaccinen er rensede virus-proteiner (kaldet hæmagglutinin og neuraminidase). De isoleres fra overfladen af influenzaviruspartikler, som er formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold og inaktiveret med formaldehyd. Disse virus-proteiner er tilberedt af stammen af den influenzavirus, som er i overensstemmelse med Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) anbefalinger og EU's bestemmelser vedrørende en officielt erklæret pandemisk situation.

En dosis (0,5 ml) af vaccinen indeholder mindst 7,5 mikrogram hæmagglutinin af følgende anbefalede influenzavirusstamme:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vaccinen indeholder et 'adjuvans' (et hjælpestof, som indeholder squalen) for at stimulere en bedre reaktion. Adjuvanset indeholder også polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en citratbuffer (natriumcitrat, citronsyre).

- Øvrige indholdsstoffer:

De øvrige indholdsstoffer er: natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat og vand til injektioner.

Udseende og pakningsstørrelser

Foclivia er en mælkehvid væske.

Foclivia leveres: i et hætteglas, der indeholder en enkelt dosis (0,5 ml) til injektion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien

Fremstiller

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Foclivia er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det af videnskabelige årsager ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om Foclivia på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Enkeltdosishætteglas: 1 hætteglas, der indeholder en enkelt dosis (0,5 ml) til injektion.

Anvisninger i administration af vaccinen:

Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der foreligger ingen data for Foclivia ved subkutan administration.

Omrystes forsigtigt før brug. Efter omrystning er det normale udseende af Foclivia en mælkevid suspension.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Foclivia injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder

Pandemisk influenzavaccine (H5N1) (overfladeantigen, inaktiveret, adjuveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Foclivia
3. Sådan får du Foclivia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Foclivia er en vaccine, som er beregnet til at blive givet for at forebygge en influenza, når den officielt er blevet erklæret pandemisk (udbredt over det meste af jordkloden).

Pandemisk influenza er en type influenza, som opstår i tidsintervaller, der varierer fra under 10 år til flere årtier. Den spredes hurtigt over hele verden. Symptomerne på pandemisk influenza ligner symptomerne på almindelig influenza, men de kan være mere alvorlige.

Vaccinen er til anvendelse til forebyggelse af influenza forårsaget af virustypen H5N1.

Efter indsprøjtning af vaccinen vil kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) danne sin egen beskyttelse (antistoffer) mod sygdommen. Ingen af stofferne i vaccinen kan give influenza.

Ligesom med andre vacciner er det ikke sikkert, at Foclivia yder fuld beskyttelse til alle, der får vaccinen.

2. Det skal du vide, før du får Foclivia

Du må ikke få Foclivia, hvis du:

- har opleveret alvorlige allergiske (dvs. livstruende) reaktioner over for nogen af Foclivias indholdsstoffer,
- er overfølsom (allergisk) over for influenzavacciner eller et af de øvrige indholdsstoffer i Foclivia,
- er allergisk over for æg, hønseprotein, ovalbumin,
- er allergisk over for kanamycinsulfat og neomycinsulfat (antibiotika), hydrocortison, formaldehyd, cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB).
 - Tegn på en allergisk reaktion kan omfatte kløende hududslæt, stakåndethed og hævelser i ansigt eller tunge.
 - Men i en pandemisk situation vil du måske alligevel få vaccinen. I så fald skal der være umiddelbar adgang til lægebehandling i tilfælde af, at du får en allergisk reaktion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får denne vaccine:

- hvis du har feber,
- hvis du er syg eller har en infektion,
- hvis du får behandling, der undertrykker dit immunsystem, f.eks. kortikosteroidbehandling eller kemoterapi mod kræft, eller hvis du har en lidelse, som gør dig modtagelig for infektioner (immunodefektlidelser).

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du har problemer med, at dit blod ikke størkner, eller hvis du let får blå mærker.

Lægen skal informere dig om risikoen for at få kramper, især hvis du tidligere har haft epilepsi.

Besvimelse kan forekomme efter eller endda før enhver indsprøjtning med kanyler. Hvis du tidligere er besvimmelst i forbindelse med en injektion, skal du derfor fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet.

Foclivia giver muligvis ikke fuld beskyttelse til alle, der vaccineres, især ældre personer, og personer med svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter, eller personer med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer. Fortæl lægen, hvis du har et svagt immunforsvar eller et underliggende langvarigt medicinsk problem.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, SKAL DU FORTÆLLE DET TIL LÆGEN ELLER SUNDHEDSPERSONALET, da det kan være, at du så ikke bør få vaccinen, eller at tidspunktet for, hvornår du skal have den, skal udskydes.

Brug af anden medicin sammen med Foclivia

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, herunder medicin, som ikke er købt på recept, eller du for nylig har fået en anden vaccine. Foclivia kan gives samtidig med ikke-adjuverede sæsoninfluenzavacciner. Der er ingen oplysninger om brug af Foclivia sammen med vacciner, som ikke er influenzavacciner. Hvis det ikke kan undgås at give Foclivia samtidig med andre vacciner, skal vaccinerne indsprøjtes i to forskellige lemmer. I sådanne tilfælde skal du være opmærksom på, at bivirkningerne kan være mere intense.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sundhedspersonalet til råds, før du får denne vaccine. Din læge skal afveje fordelene op mod de mulige risici ved at give dig vaccinen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af de bivirkninger, der er omtalt under punkt 4 "Bivirkninger", kan påvirke evnen til at køre motorkøretøj og betjene maskiner.

Foclivia indeholder thiomersal

Foclivia indeholder thiomersal som konserveringsmiddel. Det er derfor muligt, at du kan opleve en allergisk reaktion. Fortæl din læge, hvis du er allergisk over for noget.

Foclivia indeholder natrium og kalium

Foclivia indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) og mindre end 1 mmol kalium (39 mg) per dosis. Det er stort set natrium- og kaliumfrit.

3. Sådan får du Foclivia

Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen i overensstemmelse med de officielle retningslinjer.

En dosis (0,5 ml) vaccine injiceres i overarmen (deltamusklen) eller øverst på låret afhængig af muskelmassen.

Der bør gives en ny dosis vaccine efter et interval på mindst 3 uger.

4. Bivirkninger

Foclivia kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller tag på den nærmeste skadestue, hvis du oplever følgende bivirkning – du kan have behov for akut lægehjælp eller indlæggelse:

- Vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, en svag og hurtig puls og hududslæt, hvilket er symptomer på en anafylaktisk reaktion (en meget kraftig allergisk reaktion)

Bivirkningerne nedenfor er opstået under kliniske studier med Foclivia hos voksne, inklusive ældre:

Lette bivirkninger

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 bruger ud af 10):

- Smerter/ømhed på injektionsstedet
- Hårdhed på injektionsstedet
- Rødme på injektionsstedet
- Hævelse på injektionsstedet
- Blå mærker ved injektionsstedet
- Muskelsmerter
- Hovedpine
- Træthed
- Generel utilpashed
- Kulderystelser
- Svedtendens*
- Kvalme*
- Ændrede spisevaner**
- Diarré
- Opkastning
- Svedtendens og usædvanlig svedtendens**
- Søvnighed**
- Irritabilitet**
- Usædvanlig gråd**
- Feber***

**Indberettet som Almindelig hos voksne og ældre*

*** Kun indberettet hos spædbørn og små børn i alderen 6-35 måneder*

****Indberettet som Meget almindelig hos børn i alderen 6 måneder til 8 år. Indberettet som Almindelig hos unge og voksne i alderen 9-60 år og Ikke almindelig hos ældre (over 61 år)*

Almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 100):

- Ledsmerter
- Blødning på injektionsstedet
- Appetitløshed

Ikke almindelig (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 1.000):

- Nældefeber (urticaria)

Disse bivirkninger er sædvanligvis lette og forsvinder inden for 3 dage uden behandling. SØG LÆGE, hvis bivirkningerne varer ved.

Bivirkninger hos patienter med underliggende langvarige medicinske problemer, såsom diabetes, lungesygdom eller hjerteproblemer, og svækket immunforsvar, såsom HIV-patienter

Kvalme, ledsmerter, diarré og appetitløshed er meget hyppigt rapporterede bivirkninger i denne population. Endvidere er opkastning hyppigt rapporteret.

Andre sjældne bivirkninger, som er set efter rutinemæssig brug

Nedenstående yderligere bivirkninger er forekommet i dagene og ugerne efter vaccination med Focetria H1N1v-vaccine, som er en anden vaccine, der ligner Foclivia og indeholder det samme adjuvans. Disse bivirkninger kan måske også forekomme med Foclivia.

- Generelle hudreaktioner inklusive
 - Kløe
 - Udslæt eller hævelse af hud og slimhinder
 - Angioødem (unormal hævelse af huden, sædvanligvis omkring øjne, af læber, tunge, hænder eller fødder, som følge af en allergisk reaktion).
- Mave-tarmlidelser såsom:
 - Mavesmerter
- Svimmelhed, døsighed.
- Neurologiske lidelser som
 - Svær stikkende eller pulserende smerte langs en eller flere nerver
 - Prikken
 - Krampeanfald
 - Neuritis (nervebetændelse)
 - Synkope eller præsynkope (besvimelse eller følelse af at være ved at besvime)
- Hævede lymfekirtler, hjertebanken (uregelmæssige eller kraftige hjerteslag), takykardi (hurtigere hjerteslag end normalt), svaghed, smerte i arme/ben, hoste og asteni (usædvanlig kraftesløshed).
- Allergiske reaktioner, muligvis med åndenød, hvæsende vejrtrækning, hævelse af svælget eller førende til et farligt fald i blodtrykket, som kan føre til shock, hvis det ikke behandles. Lægerne kender til denne risiko, og de har derfor udstyr til akut behandling til brug i disse tilfælde.

Herudover er bivirkningerne i listen nedenfor set i dagene eller ugerne efter vaccination med vacciner med eller uden adjuvans, som gives rutinemæssigt hvert år for at forebygge sæsoninfluenza. Disse bivirkninger kan muligvis forekomme med Foclivia.

- Lavt blodpladetal, som kan medføre blødning eller blå mærker.
- Vaskulitis (betændelse i blodkarrene, hvilket kan forårsage hududslæt, ledsmerter og nyreproblemer).
- Erythema multiforme (en slags allergisk hudreaktion, der forekommer som respons på lægemidler, infektioner eller sygdomme).
- Neurologiske lidelser som encephalomyelitis (betændelse i centralnervesystemet) og en slags lammelse, som kaldes Guillain-Barrés syndrom.
- Hævelse, smerter og rødme på injektionsstedet, der dækker mere end 10 cm og varer mere end én uge (cellulitislignende reaktion på injektionsstedet).
- Kraftig hævelse af armen eller benet, som injektionen er givet i, og som varer mere end én uge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Foclivia efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Skal kasseres, hvis vaccinen har været nedfrosset. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Yderligere oplysninger

Foclivia indeholder:

- Aktivt stof:

De aktive stoffer i vaccinen er rensede virus-proteiner (kaldet hæmagglutinin og neuraminidase). De isoleres fra overfladen af influenzaviruspartikler, som er formeret i befrugtede hønseæg fra sunde hønsehold og inaktiveret med formaldehyd. Disse virus-proteiner er tilberedt af stammen af den influenzavirus, som er i overensstemmelse med Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) anbefalinger og EU's bestemmelser vedrørende en officielt erklæret pandemisk situation.

En dosis (0,5 ml) af vaccinen indeholder mindst 7,5 mikrogram hæmagglutinin af følgende anbefalede influenzavirusstamme:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vaccinen indeholder et 'adjuvans' (et hjælpestof, som indeholder squalen) for at stimulere en bedre reaktion. Adjuvanset indeholder også polysorbat 80 og sorbitantrioleat i en citratbuffer (natriumcitrat, citronsyre).

- Øvrige indholdsstoffer:

De øvrige indholdsstoffer er: thiomersal, natriumchlorid, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumphosphatdihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat og vand til injektioner.

Udseende og pakningsstørrelser

Foclivia er en mælkehvid væske.

Foclivia leveres: i et hætteglas, der indeholder ti doser (0,5 ml hver) til injektion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italien

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Foclivia er godkendt under ”særlige omstændigheder”.

Det betyder, at det af videnskabelige årsager ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om Foclivia på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Flerdosishætteglas: Hætteglas, der indeholder 10 doser (hver på 0,5 ml) til injektion.

Anvisninger i administration af vaccinen:

Vaccinen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært eller intradermalt. Der foreligger ingen data for Foclivia ved subkutan administration.

Flerdosishætteglasset omrystes forsigtigt, før en dosis (0,5 ml) trækkes op i en injektionssprøjte. Efter omrystning er det normale udseende af Foclivia en mælkevid suspension.

Selv om Foclivia i flerdosishætteglas indeholder konserveringsmiddel, der hæmmer mikrobiel vækst, påhviler det brugeren at minimere risikoen for kontaminering af flerdosishætteglas ved hver optrækning af en dosis.

Registrér dato og klokkeslæt for første dosisudtrækning på hætteglasetiketten.

Mellem hver brug opbevares flerdosishætteglas ved de anbefalede opbevaringsbetingelser mellem 2 °C og 8 °C. Flerdosishætteglas bør benyttes inden for 24 timer fra første udtrækning.

Tilgængelige data tyder på, at flerdosishætteglas kan anvendes op til maksimalt 72 timer efter første udtrækning, men en sådan forlænget opbevaringsperiode bør ikke udgøre en foretrukket måde.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.