

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Focetria инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Ваксина срещу пандемичен грип, (повърхностни антигени, инактивирани, с адювант)
(*Pandemic Influenza Vaccine (surface antigen, inactivated, adjuvanted)*)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза)* от щам:

A/California/7/2009 (H1N1)v- подобен щам (X-181) 7,5 микрограма** за доза от 0,5 ml

* произведени в яйца

** изразен в микрограма хемаглутинин.

Адювант MF59C.1, съдържащ:

сквален	9,75 милиграма
полисорбат 80	1,175 милиграма
сорбитанов триолеат	1,175 милиграма

Тази ваксина отговаря на препоръките на СЗО и на решението на ЕС за пандемията.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
Млечно-бяла течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на грип в ситуация на официално обявена пандемия (вж. точки 4.2 и 5.1).
Ваксината срещу пандемичен грип трябва да се използва в съответствие с официалните указания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръките за дозиране вземат предвид наличните данни от текущи клинични проучвания при здрави индивиди, повечето от които са получили еднократна доза от Focetria (H1N1), и от клиничните проучвания при здрави индивиди, които са получили две дози от варианта на Focetria, съдържаща HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

При някои възрастови групи има ограничени данни (възрастни над 60-годишна възраст) или няма данни (деца на възраст по-малко от 6 месеца) с единия или и двата варианта на Focetria, подробно описани в точки 4.8 и 5.1.

Дозировка:

Възрастни (18-60 години):

Една доза 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагане на Focetria (H1N1) при клинични проучвания предполагат, че еднократна доза може да бъде достатъчна. Ако се прилага втора доза, трябва да има интервал от поне три седмици между първата и втората доза.

Лица в старческа възраст (>60 години):

Една доза 0,5 ml на избрана дата.

Втора доза от ваксината трябва да се приложи след интервал от най-малко три седмици. Вижте точка 5.1.

Деца и юноши на възраст 9-17 години:

Една доза 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагане на Focetria при клинични проучвания предполагат, че еднократна доза може да бъде достатъчна. Ако се прилага втора доза, трябва да има интервал от поне три седмици между първата и втората доза.

Деца на възраст 3-8 години:

Една доза 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност показват допълнителен имунен отговор към втора доза от 0,5 ml, приложена след интервал от три седмици. Ако се прилага втора доза, трябва да се има предвид информацията в точка 5.1.

Деца на възраст 6-35 месеца:

Една доза 0,5 ml на избрана дата.

Втора доза от ваксината трябва да се приложи след интервал от поне три седмици.

Деца на възраст под 6 месеца:

В тази възрастова група понастоящем не се препоръчва ваксинация.

Пациенти, получили първа доза Focetria препоръчително трябва да завършат курса на ваксинация с Focetria (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Имунизацията трябва да се извършва чрез интрамускулно инжектиране за предпочитане в делтоидния мускул или в антеролатералната област на бедрото (в зависимост от мускулната маса).

4.3 Противопоказания

Анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките или към следите от (яйчни и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин и неомидин сулфат, формалдехид и цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ)) в тази ваксина. Ако ваксинацията се счита за необходима, трябва да са налице условия за незабавна реанимация при необходимост.

За специални предупреждения и предпазни мерки при употреба вж. точка 4.4.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се внимава при прилагане на тази ваксина върху хора с известна свръхчувствителност (различна от анафилактична реакция) към активното вещество, към някое от помощните вещества или остатъчни вещества (яйца и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин и неомидин сулфат, формалдехид и цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ)).

Както с всички инжекционни ваксини, на непосредствено разположение трябва винаги да има подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на рядко анафилактично събитие след прилагане на ваксината.

Ако пандемичната ситуация позволява, имунизацията трябва да се отложи при пациенти с тежко фебрилно заболяване или остра инфекция.

При никакви обстоятелства Focetria не трябва да се прилага вътресъдово.

Няма данни за прилагането на Focetria подкожно. Следователно, медицинските специалисти трябва да преценят ползите и потенциалните рискове от прилагането на ваксината на лица с тромбоцитопения или друго нарушение на кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулното инжектиране, освен ако потенциалната полза надхвърля риска от кръвенето.

Образуването на антитела при пациенти с ендегенна или ятрогенна имуносупресия може да е недостатъчно.

Защитна реакция може да не бъде предизвикана при всички ваксинирани (вж. точка 5.1).

В случай че трябва да се приложи втора доза, трябва да се отбележи, че няма данни за безопасност, имуногенност или ефикасност в подкрепа на взаимозаменяемостта на Focetria с други ваксини, съдържащи пандемичен щам H1N1.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Focetria (H1N1) може да се прилага едновременно със сезонна грипна ваксина без адювант. Данните за едновременното прилагане на Focetria (H1N1), със сезонна субединична грипна ваксина без адювант при здрави индивиди на възраст 18-60 години, не предполагат никакво повлияване на имунния отговор към Focetria. Имунния отговор към сезонните антигени е задоволителен.

Едновременното прилагане не е било свързано с по-висока степен на локалните или системните реакции в сравнение със самостоятелното прилагане на Focetria.

Същото проучване показва, че предишното прилагане на сезонни грипни ваксини с адювант или без адювант при възрастни и лица в старческа възраст не повлиява имунния отговор към Focetria.

Следователно данните показват, че Focetria може да се прилага едновременно със сезонни грипни ваксини без адювант (като инжекциите се поставят на противоположни крайници).

Няма данни за едновременното прилагане на Focetria заедно с други ваксини.

Въпреки това, ако се налага едновременно прилагане с друга ваксина, имунизацията трябва да се извърши на различни крайници. Трябва да се отбележи, че нежеланите реакции могат да се засилят.

След ваксинация срещу грип могат да се получат фалшиво-положителни резултати от серологични тестове с метода ELISA за антитела срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1), вируса на хепатит С и, особено, срещу HTLV-1. В такива случаи методът Western Blot е отрицателен. Тези преходни фалшиво-положителни резултати могат да се дължат на продукция на IgM в отговор към ваксината.

4.6 Бременност и кърмене

Понастоящем няма данни за употребата на Focetria при бременност. Данните от бременни жени, ваксинирани с различни инактивирани сезонни ваксини без адювант не предполагат малформации или фетална или неонатална токсичност.

Едно проучване при животни с H5N1 моделна ваксина не показва репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Възможно е приложението на Focetria по време на бременност в случай на необходимост като се вземат предвид официалните препоръки.

Focetria може да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои от реакциите, посочени в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции” могат да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Клинични изпитвания

Съобщаваните нежелани реакции са изброени по честота по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$),

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$),

Много редки ($< 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

Възрастни и лица в старческа възраст

В едно продължаващо и в момента клинично изпитване 131 възрастни и 123 лица в старческа възраст получават по две дози от 7,5 μ g пандемична ваксина Focetria (H1N1). Профилът на безопасност на Focetria е подобен на този на H5N1 моделните ваксини. Повечето реакции са леки по характер и с кратка продължителност. Честотата на симптомите, наблюдавани при лица над 60-годишна възраст, по принцип е по-ниска в сравнение с популацията на лицата на възраст 18-60 години.

Много чести: болка, индурация и еритем, миалгия, главоболие, изпотяване, неразположение и умора

При клиничните изпитвания с ваксини с различен състав (H5N3, H9N2 and H5N1) на приблизително 3 400 пациенти е приложена моделна ваксина.

Повечето от реакциите са леки по характер, с кратка продължителност и качествено сходни с тези, предизвикани от конвенционалните сезонни ваксини срещу грип. Широко се приема, че адювантният ефект, водещ до повишена имуногенност, е свързан с малко по-висока честота на локалните реакции (главно лека болка), в сравнение с конвенционалните ваксини срещу грип без адюванти. След втората ваксинация има по-малко реакции в сравнение с първата ваксинация.

Нежеланите реакции от клинични изпитвания с моделна ваксина са изброени по-долу (вж. точка 5.1 за повече информация относно моделните ваксини и Focetria).

Честотата на симптомите, наблюдавани при пациенти на възраст над 60 години, е по-ниска в сравнение с популацията на възраст 18-60 години.

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие
Редки: гърчове

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изпотяване
Нечести: уртикария
Редки: оток на очите

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: миалгия
Чести: артралгия

Стомашно-чревни нарушения
Чести: гадене

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: подуване на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, уплътнение на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране, умора, неразположение и треперене

Чести: екхимоза на мястото на инжектиране и повишена температура
Нечести: грипоподобно заболяване
Редки: анафилаксия

Честите реакции обикновено изчезват в рамките на 1-2 дни без лечение.

Деца и юноши на възраст от 6 месеца до 17 години

Клинични изпитвания с Focetria (H1N1)

Данните за безопасност след първата и втората доза при деца и юноши предполагат профил на безопасност, сравним с този, съобщен при моделната H5N1 ваксина.

Нежеланите реакции в седмицата след ваксинацията, които се проявяват при 87 деца на възраст 3-8 години и 95 деца и юноши на възраст 9-17 години, получаващи състава със 7,5 µg, са съобщавани както следва:

	Инжекция 1	Инжекция 2
Деца (3-8 години)	N=87	N=85
Всякакви нежелани реакции	67%	61%
Местни	56%	49%
Системни	32%	31%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Всякакви други НР	13%	15%
Юноши (9-17 години)	N=95	N=94
Всякакви нежелани реакции	67%	55%
Местни	60%	49%
Системни	38%	26%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Всякакви други НР	11%	9%

Данните при деца и юноши на възраст 3-17 години предполагат леко понижаване на реактогенността след втората доза, без повишаване на честотата на температурните състояния.

Много чести реакции, съобщавани от деца и юноши на възраст 3-17 години:

Болка, индурация и еритем, неразположение, миалгия, главоболие, и умора.

Данните от 81 деца на възраст 12-35 месеца, получаващи състава със 7,5 µg, показват, че през седмицата след първата ваксинация 68% от лицата съобщават най-малко една нежелана реакция от какъвто и да е тип, 49% от лицата съобщават местни реакции на мястото на инжектиране, а 53% от лицата съобщават системни реакции.

Много чести реакции, съобщавани от деца на възраст 12-35 месеца:

Болезненост, индурация и еритем, раздразнителност, необичаен плач, сънливост, диария и промяна в навиците за хранене.

Повишена температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) е съобщена от 14% от лицата на възраст 12-35 месеца, като едно лице (1%) съобщава за температура $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Клинични изпитвания с моделната H5N1 ваксина

Проведено е клинично изпитване с ваксина H5N1, комбинирана с адювант MF59C.1, при 471 деца на възраст от 6 месеца до 17 години. Две дози ваксина, която съдържа H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) в дозировка от 7,5 µg хемаглутинин [HA]/доза с адювант MF59C.1 са приложени през интервал от три седмици. Оценен е и ефекта от прилагането на бустер доза 12 месеца след втората доза ваксина.

Локалната и системна реактогенност е проследена за седмицата след приложение на ваксината. Локалните реакции са по-чести при последващите приложения след първото, при всяка възраст. Повечето системни реакции са наблюдавани в рамките на 3 дни след ваксинацията и са преходни и леки с умерена тежест.

При тези възрастови групи, честота на реакциите на доза е по-висока от тази, съобщена за възрастни и лица в старческа възраст. Наблюдавана е по-висока честота на повишена температура $> 39,0^{\circ}\text{C}$.

Системните нежелани събития, съобщавани много често във възрастовата група от 6 – 35 месеца, на доза са раздразнителност, необичаен плач, сънливост, диария и промяна в навиците за хранене. При децата много честите системни събития включват главоболие и умора. Сред юношите много честите събития са: общо неразположение, мигалгия, главоболие, умора, изпотяване, гадене и студени тръпки.

Процентът на лицата с провокирани и непровокирани реакции са представени по-долу:

	Инжекция 1	Инжекция 2
Прохождащи деца (6 до 35 месеца)	N=145	N=138
Локални	47%	46%
Системни	59%	51%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7%/1%/0%	12%/3%/0%
Всякакви други НР	54%	49%
Децата (3 до 8 години)	N=96	N=93
Локални	66%	58%
Системни	32%	33%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4%/1%/0%	2%/0%/0%
Всякакви други НР	36%	31%
Юноши (9-17 години)	N=93	N=91
Локални	81%	70%
Системни	69%	52%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%/0%/0%	1%/0%/0%
Всякакви други НР	30%	27%

- Постмаркетингово наблюдение

Focetria (H1N1)

Освен нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания, по време на постмаркетинговото наблюдение на Focetria (H1N1) са съобщени и следните нежелани реакции:

Нарушения на кръвта и лимфната система
Лимфаденопатия.

Сърдечни нарушения
Палпитации, тахикардия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Астения.

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите
Мускулна слабост, болки в крайниците.

Респираторни нарушения
Кашлица.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Генерализирани кожни реакции, включително сърбеж, уртикария или неспецифичен обрив, ангиоедем.

Стомашно-чревни нарушения
Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, болки в корема и диария.

Нарушения на нервната система
Главоболие, замаяност, сънливост, синкоп. Неврологични нарушения като невралгия, парестезия, гърчове и неврит.

Нарушения на имунната система
Алергични реакции, анафилаксия, включително задух, бронхоспазъм, оток на ларинкса, в редки случаи водещи до шок.

Освен това от постмаркетинговото наблюдение със сезонни тривалентни ваксини във всички възрастови групи и с MF59 сезонна тривалентна ваксина с адювант, сходна по състав с Focetria (повърхностни антигени, инактивирани, с адювант MF59C.1), лицензирани за употреба при лица в старческа възраст над 65 години, се докладват следните нежелани лекарствени реакции:

Редки:
Преходна тромбоцитопения.

Много редки:
Васкулит с преходно ангажиране на бъбреците и ексудативен мултиформен еритем.
Неврологични нарушения, като енцефаломиелит и синдром на Guillain-Barré.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксина срещу грип, АТС код: J07BB02

Този лекарствен продукт е разрешен при „Извънредни обстоятелства”.

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) редовно ще извършва преглед на всяка налична нова информация и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Моделните ваксини съдържат грипни антигени, които са различни от тези в циркулиращите в момента грипни вируси. Тези антигени могат да се считат за ‘нови’ антигени и симулират ситуация, при която целевата популация за ваксиниране не е била в контакт с тях. Данните, получени с ‘mosk-ur’ ваксина, ще подкрепят стратегия за ваксиниране, която вероятно ще се използва за ваксината срещу пандемичен грип: клиничната имуногенност, данните за безопасност и реактогенност, получени с моделни ваксини, са приложими за ваксините срещу пандемичен грип.

Клиничните изпитвания с Focetria (H1N1) понастоящем показват:

- Налични данни за безопасност и имуногенност, получени след прилагане на една или две дози от Focetria (H1N1) при здрави деца и юноши на възраст 3-17 години и при здрави възрастни, включително и в старческа възраст.

Клиничните изпитвания, в които вариантът на Focetria, съдържащ НА, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), е приложен в ден 1 и в ден 22, показват:

- Данни за безопасност и имуногенност при здрави деца и юноши на възраст от 6 месеца до 17 години и при възрастни, включително и в старческа възраст.

Имуnen отговор към Focetria (H1N1)

- Проучвания при възрастни и лица в старческа възраст

Резултатите за имуногенност при две дози от 7,5 µg на пандемичната ваксина Focetria (H1N1), получени от продължаващо и в момента клинично изпитване при възрастни и лица в старческа възраст, са показани по-долу.

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към A/H1N1 при възрастни и лица в старческа възраст, измерени с помощта на HI тест след прилагане на 7.5 µg Focetria, са следните:

	Възрастни (18-60 години)			
Анти-НА антицяло	21 дни след 1 ^{ва} доза (ден 22)		21 дни след 2 ^{ра} доза (ден 43)	
	Общо N=120	Серонегативни на изходно ниво N=46	Общо N=120	Серонегативни на изходно ниво N=46
Степен на серопротекция (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Сероконверсия или значимо увеличение (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* измерени чрез HI тест

** средни геометрични съотношения (GMR) на HI

	Лица в старческа възраст (>60 years)			
Анти-НА антицяло	21 дни след 1 ^{ва} доза (ден 22)		21 дни след 2 ^{ра} доза (ден 43)	
	Общо N=117	Серонегативни на изходно ниво N=25	Общо N=117	Серонегативни на изходно ниво N=25
Степен на серопротекция (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)
Сероконверсия или значимо увеличение (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Проучвания при деца

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антицялото към H1N1 при деца и юноши на възраст 9-17 години, измерени с помощта на HI тест след прилагане на 7.5 µg Focetria, са следните:

	Деца и юноши (9-17 години)			
Анти-НА антицяло	21 дни след 1 ^{ва} доза (ден 22)		21 дни след 2 ^{ра} доза (ден 43)	
	Общо N=88	Серонегативни на изходно ниво N=51	Общо N=88	Серонегативни на изходно ниво N=51
Степен на серопротекция (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Сероконверсия или значимо увеличение (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* измерени с HI тест

** средни геометрични съотношения на HI

^ Допълнителни данни ще станат достъпни от същото проучване.

Данни за отговорите към втора доза, приложена след интервал от три седмици, показват увеличение на общия GMT от 793 на 1065 (N=88) и увеличение на GMT от 522 до 870 при деца, които са били серонегативни на изходно ниво (N=51).

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H1N1 при деца на възраст 3-8 години, измерени с помощта на HI тест след прилагане на 7.5 µg Focetria, са следните:

Анти-НА антитяло	Деца (3-8 години)			
	21 дни след 1 ^{ва} доза (ден 22)		21 дни след 2 ^{ра} доза (ден 43)	
	Общо N=70	Серонегативни на изходно ниво N=48	Общо N=70	Серонегативни на изходно ниво N=48
Степен на серопротекция (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Сероконверсия или значимо увеличение (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Данни за отговорите към втора доза, приложена след интервал от три седмици, показват увеличение на общия GMT от 319 на 702 (N=70) и увеличение на GMT от 247 до 726 при деца, които са били серонегативни на изходно ниво (N=48).

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H1N1 при деца на възраст 12-35 месеца, измерени с помощта на HI тест след прилагане на еднократна доза от 7.5 µg Focetria, са следните:

Анти-НА антитяло	Деца (12-35 месеца)	
	Общо N=80	Серонегативни на изходно ниво N=53
Степен на серопротекция (ден 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (ден 22 до ден 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Сероконверсия или значимо увеличение (ден 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Наличните ограничени данни за отговорите към втора доза, приложена след интервал от три седмици, показват увеличение на общия GMT от 333 на 976 (N=871) и увеличение на GMT от 237 до 776 при деца, които са били серонегативни на изходно ниво (N=46).

Имуnen отговор към моделната H5N1 ваксина

- Проучвания при възрастни и лица в старческа възраст

Проведено е клинично проучване с ваксина H5N1, комбинирана с MF59C.1 адювант, при 486 здрави възрастни доброволци. Две дози ваксина, съдържаща H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg хемаглутинин [HA]/доза), с MF59C.1 адювант са приложени през интервал от три седмици.

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при възрастни, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Степен на сероконверсия	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Фактор на сероконверсия**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* измерени с метода SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при пациенти на възраст над 60 години, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Степен на сероконверсия	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Фактор на сероконверсия**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* измерени с метода SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

Ограничени данни за персистирането на антителата при лица в старческа възраст, имунизирани с H5N1 моделната ваксина, показват, че до 50% от лицата са със серопротекция след шест месеца.

Кръстосана реактивност на силно патогенни варианти на A/Виетнам/1194/2004 (H5N1) при пациенти над 18-годишна възраст.

Анализите за имуногенност са извършени за грип A/H5N1/turkey/Турция/05 (NIBRG23; монофилетична група 2.2) с HI, SRH и MN и за грип A/H5N1/Индонезия (монофилетична група 2.1) с HI и MN, за серуми взети 3 седмици след повторната ваксинация (ден 43) и 3 седмици след бустер ваксинацията (ден 223).

В двете възрастови групи, отговорите към хетероложните щамове силно се увеличават след бустер ваксинацията, с моделни ваксини, при всички използвани изпитвания.

- Проучвания при деца

Проведено е клинично изпитване с ваксина H5N1, комбинирана с адювант MF59C.1, при 471 деца на възраст от 6 месеца до 17 години. Две дози ваксина, която съдържа H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) в дозировка от 7,5 µg хемаглутинин [HA]/доза с адювант MF59C.1 са приложени през интервал от три седмици.

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при прохождащи деца, на възраст от 6 до 35 месеца, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Степен на сероконверсия	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Фактор на сероконверсия	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* измерени с метода $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при деца, на възраст от 3 до 8 години, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Степен на сероконверсия	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Фактор на сероконверсия	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* измерени с метода $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при юноши, на възраст от 9 до 17 години, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Степен на сероконверсия	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Фактор на сероконверсия	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* измерени с метода $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

• Потвърждаващи проучвания

При две проучвания за определяне на доза 78 възрастни получават моделна ваксина с адювант (H5N3 или H9N2). Две дози от ваксината с щам H5N3 (A/Duck/Singapore/97) в 3 различни дозировки (7,5, 15 и 30 µg HA/доза) са приложени през интервал от три седмици. Серумни проби са изследвани срещу оригиналния H5N3 и също срещу голям брой H5N1 изолати.

Серологичните реакции, получени с метода SRH, показват, че 100% от пациентите постигат серопротекция и 100% постигат сероконверсия след две инжекции от 7,5 µg. Оказва се, че ваксината с адювант също предизвиква образуване на антитела, които създават кръстосана защита срещу щамове H5N1, изолирани през 2003 г. и 2004 г., които демонстрират известно антигенен дрифт в сравнение с оригиналните щамове.

Две дози ваксина, съдържаща щам H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) в 4 различни дозировки (3,75, 7,5, 15 и 30 µg HA/доза), са приложени през интервал от четири седмици. Получените серологични реакции чрез 'инхибиране на хемаглутинацията' (Hemagglutination Inhibition (HI)), показват, че 92% от пациентите постигат серопротекция и 75% постигат сероконверсия след две инжекции от 7,5 µg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не е приложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, получени от моделната ваксина (H5N1 ваксина с адювант MF59C.1) и от сезонната ваксина, съдържаща адювант MF59C.1, не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за ефикасност, токсичност при многократно прилагане, както и за репродуктивна токсичност и токсичност, свързана с развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид,
Калиев хлорид,
Калиев дихидрогенфосфат,
Динатриев фосфат дихидрат,
Магнезиев хлорид хексахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Натриев цитрат,
Лимонена киселина,
Вода за инжекции.

За адюванта вж. точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) със стопер на буталото (бромобутилов каучук). Опаковки по 1 и по 10.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ваксината трябва да бъде оставена да достигне стайна температура преди употреба. Внимателно разклатете преди употреба. Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

02 май 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2010 г.

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Focetria инжекционна суспензия в многодозов флакон
Ваксина срещу пандемичен грип, (повърхностни антигени, инактивирани, с адювант)
(*Pandemic Influenza Vaccine (surface antigen, inactivated, adjuvanted)*)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Повърхностни антигени на грипен вирус (хемаглутинин и невраминидаза)* от щам:

A/California/7/2009 (H1N1)v- подобен щам (X-181) 7,5 микрограма** за доза от 0,5 ml

* произведени в яйца

** изразен в микрограма хемаглутинин.

Адювант MF59C.1, съдържащ:

сквален	9,75 милиграма
полисорбат 80	1,175 милиграма
сорбитанов триолеат	1,175 милиграма

Помощни вещества:

Тиомерсал	0,05 милиграма
-----------	----------------

Тази ваксина отговаря на препоръките на СЗО и на решението на ЕС за пандемията.

Това е многодозов флакон. Вж. точка 6.5 за броя на дозите във флакон.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия.

Млечно-бяла течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на грип в ситуация на официално обявена пандемия (вж. точки 4.2 и 5.1).
Ваксината срещу пандемичен грип трябва да се използва в съответствие с официалните указания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръките за дозиране вземат предвид наличните данни от текущи клинични проучвания при здрави индивиди, повечето от които са получили еднократна доза от Focetria (H1N1) и от клиничните проучвания при здрави индивиди, които са получили две дози от варианта на Focetria, съдържаща HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

При някои възрастови групи има ограничени данни (възрастни над 60-годишна възраст), или

няма данни (деца на възраст по-малко от 6 месеца) с единия или и двата варианта на Focetria, подробно описани в точки 4.8 и 5.1.

Дозировка:

Възрастни (18-60 години):

Една доза 0,5 ml на избрана дата

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на Focetria (H1N1) при клинични изпитвания предполагат, че една доза може да бъде достатъчна.

Ако се прилага втора доза трябва да има интервал от най-малко три седмици между първата и втората доза.

Лица в старческа възраст (>60 години):

Една доза от 0,5 ml на избрана дата.

Втора доза от ваксината трябва да се приложи след интервал от най-малко три седмици. Вижте точка 5.1.

Деца и юноши на възраст 9-17 години:

Една доза 0,5 ml на избрана дата

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на Focetria (H1N1) при клинични изпитвания предполагат, че една доза може да бъде достатъчна.

Ако се прилага втора доза трябва да има интервал от най-малко три седмици между първата и втората доза.

Деца на възраст 3-8 години:

Една доза 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност показват допълнителен имуногенен отговор към втора доза от 0,5 ml, приложена след интервал от три седмици. Ако се прилага втора доза, трябва да се има предвид информацията в точка 5.1.

Деца на възраст от 6-35 месеца:

Една доза 0,5 ml на избрана дата.

Втора доза от ваксината трябва да се приложи след интервал от поне три седмици.

Деца на възраст под 6 месеца:

В тази възрастова група понастоящем не се препоръчва ваксинация.

Пациенти, получили първа доза Focetria препоръчително трябва да завършат курса на ваксинация с Focetria (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Имунизацията трябва да се извършва чрез интрамускулно инжектиране за предпочитане в делтоидния мускул или в антеролатералната област на бедрото (в зависимост от мускулната маса).

4.3 Противопоказания

Анамнеза за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките или към следите от яйчни и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин и неомицин сулфат,

формалдехид и цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ) в тази ваксина. Ако ваксинацията се счита за необходима, трябва да са налице условия за незабавна реанимация при необходимост.

За специални предупреждения и предпазни мерки при употреба вж. точка 4.4.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се внимава при прилагане на тази ваксина върху хора с известна свръхчувствителност (различна от анафилактична реакция) към активното вещество, към някои от помощните вещества, към тиомерсал или остатъчни вещества (яйца и пилешки белтъци, овалбумин, канамицин и неомицин сулфат, формалдехид и цетилтриметиламониев бромид (ЦТАБ)).

Както с всички инжекционни ваксини, на непосредствено разположение трябва винаги да има подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на рядко анафилактично събитие след прилагане на ваксината.

Ако пандемичната ситуация позволява, имунизацията трябва да се отложи при пациенти с тежко фебрилно заболяване или остра инфекция.

При никакви обстоятелства Focetria не трябва да се прилага вътресъдово.

Няма данни за прилагането на Focetria подкожно. Следователно, медицинските специалисти трябва да преценят ползите и потенциалните рискове от прилагането на ваксината на лица с тромбоцитопения или друго нарушение на кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулното инжектиране, освен ако потенциалната полза надхвърля риска от кървенето.

Образуването на антитела при пациенти с ендегенна или ятрогенна имуносупресия може да е недостатъчно.

Защитна реакция може да не бъде предизвикана при всички ваксинирани (вж. точка 5.1).

В случай че трябва да се приложи втора доза, трябва да се отбележи, че няма данни за безопасност, имуногенност или ефикасност в подкрепа на взаимозаменяемостта на Focetria с други ваксини съдържащи пандемичен щам H1N1.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Focetria (H1N1) може да се прилага едновременно със сезонна грипна ваксина без адювант. Данните за едновременното прилагане на Focetria (H1N1), със сезонна субединична грипна ваксина без адювант при здрави индивиди на възраст 18-60 години, не предполагат никакво повлияване на имунния отговор към Focetria. Имунния отговор към сезонните антигени е задоволителен.

Едновременното прилагане не е било свързано с по-висока степен на локалните или системните реакции в сравнение със самостоятелното прилагане на Focetria.

Същото проучване показва, че предишното прилагане на сезонни грипни ваксини с адювант или без адювант при възрастни и лица в старческа възраст не повлиява имунния отговор към Focetria.

Следователно данните показват, че Focetria може да се прилага едновременно със сезонни грипни ваксини без адювант (като инжекциите се поставят на противоположни крайници).

Няма данни за едновременното прилагане на Focetria заедно с други ваксини.

Въпреки това, ако се налага едновременно прилагане с друга ваксина, имунизацията трябва да се извърши на различни крайници. Трябва да се отбележи, че нежеланите реакции могат да се засилят.

След ваксинация срещу грип могат да се получат фалшиво-положителни резултати от серологични тестове с метода ELISA за антитела срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1), вируса на хепатит С и, особено, срещу HTLV-1. В такива случаи методът Western Blot е отрицателен. Тези преходни фалшиво-положителни резултати могат да се дължат на продукция на IgM в отговор към ваксината.

4.6 Бременност и кърмене

Понастоящем няма данни за употребата на Focetria при бременност. Данните от бременни жени, ваксинирани с различни инактивирани сезонни ваксини без адювант не предполагат малформации или фетална или неонатална токсичност.

Едно проучване при животни с H5N1 моделна ваксина не показва репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Възможно е приложението на Focetria по време на бременност в случай на необходимост като се вземат предвид официалните препоръки.

Focetria може да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои от реакциите, посочени в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции” могат да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Клинични изпитвания

Съобщаваните нежелани реакции са изброени по честота по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$),

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$),

Много редки ($< 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

Възрастни и лица в старческа възраст

В едно продължаващо и в момента клинично изпитване 131 възрастни и 123 лица в старческа възраст получават по две дози от 7,5 μ g пандемична ваксина Focetria (H1N1). Профилът на безопасност на Focetria е подобен на този на H5N1 моделните ваксини. Повечето реакции са леки по характер и с кратка продължителност. Честотата на симптомите, наблюдавани при лица над 60-годишна възраст, по принцип е по-ниска в сравнение с популацията на лицата на възраст 18-60 години.

Много чести:

болка, индурация и еритем, миалгия, главоболие, изпотяване, неразположение и умора

При клиничните изпитвания с ваксини с различен състав (H5N3, H9N2 and H5N1) на приблизително 3 400 пациенти е приложена моделна ваксина.

Повечето от реакциите са леки по характер, с кратка продължителност и качествено сходни с тези, предизвикани от конвенционалните сезонни ваксини срещу грип. Широко се приема, че адювантният ефект, водещ до повишена имуногенност, е свързан с малко по-висока честота на локалните реакции (главно лека болка), в сравнение с конвенционалните ваксини срещу грип без адюванти. След втората ваксинация има по-малко реакции в сравнение с първата ваксинация.

Нежеланите реакции от клинични изпитвания с моделна ваксина са изброени по-долу (вж. точка 5.1 за повече информация относно моделните ваксини и Focetria).

Честотата на симптомите, наблюдавани при пациенти на възраст над 60 години, е по-ниска в сравнение с популацията на възраст 18-60 години.

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Редки: гърчове

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изпотяване

Нечести: уртикария

Редки: оток на очите

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: миалгия

Чести: артралгия

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: подуване на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, уплътнение на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране, умора, неразположение и треперене

Чести: екхимоза на мястото на инжектиране и повишена температура

Нечести: грипоподобно заболяване

Редки: анафилаксия

Честите реакции обикновено изчезват в рамките на 1-2 дни без лечение.

Деца и юноши на възраст от 6 месеца до 17 години

Клинични изпитвания с Focetria (H1N1)

Данните за безопасност след първата и втората доза при деца и юноши предполагат профил на безопасност, сравним с този, съобщен при моделната H5N1 ваксина.

Нежеланите реакции в седмицата след ваксинацията от 87 деца на възраст 3-8 години и от 95 деца и юноши на възраст 9-17 години, получаващи състава със 7,5 µg, са съобщавани както следва:

	Инжекция 1	Инжекция 2
Деца (3-8 години)	N=87	N=85
Всякакви нежелани реакции	67%	61%
Местни	56%	49%
Системни	32%	31%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Всякакви други НР	13%	15%
Юноши (9-17 години)	N=95	N=94
Всякакви нежелани реакции	67%	55%
Местни	60%	49%
Системни	38%	26%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Всякакви други НР	11%	9%

Данните при деца и юноши на възраст 3-17 години предполагат леко понижаване на реактогенността след втората доза, без повишаване на честотата на температурните състояния.

Много чести реакции, съобщавани от деца и юноши на възраст 3-17 години:

Болка, индурация и еритем, неразположение, миалгия, главоболие, и умора.

Данните от 81 деца на възраст 12-35 месеца, получаващи състава със 7,5 μg , показват, че през седмицата след първата ваксинация 68% от лицата съобщават най-малко една нежелана реакция от какъвто и да е тип, 49% от лицата съобщават местни реакции на мястото на инжектиране, а 53% от лицата съобщават системни реакции.

Много чести реакции, съобщавани от деца на възраст 12-35 месеца:

Болестеност, индурация и еритем, раздразнителност, необичаен плач, сънливост, диария и промяна в навиците за хранене.

Повишена температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) е съобщена от 14% от лицата на възраст 12-35 месеца, като едно лице (1%) съобщава за температура $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Клинични изпитвания с моделната H5N1 ваксина

Проведено е клинично изпитване с ваксина H5N1, комбинирана с адювант MF59C.1, при 471 деца на възраст от 6 месеца до 17 години. Две дози ваксина, която съдържа H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) в дозировка от 7,5 μg хемаглютинин [HA]/доза с адювант MF59C.1 са приложени през интервал от три седмици. Оценен е и ефекта от прилагането на бустер доза 12 месеца след втората доза ваксина.

Локалната и системна реактогенност е проследена през седмицата след приложение на ваксината. Локалните реакции са по-чести при последващите приложения след първото, при всяка възраст.

Повечето системни реакции са наблюдавани в рамките на 3 дни след ваксинацията и са преходни и леки с умерена тежест.

При тези възрастови групи, честота на реакциите на доза е по-висока от тази, съобщена за възрастни и лица в старческа възраст. Наблюдавана е по-висока честота на повишена температурата $> 39,0^{\circ}\text{C}$.

Системните нежелани събития, съобщавани много често във възрастовата група от 6 – 35 месеца по отношение на дозата са раздразнителност, необичаен плач, сънливост, диария и промяна в навиците за хранене. При децата много честите системни събития включват главоболие и умора. Сред юношите много честите събития са: общо неразположение, миалгия, главоболие, умора, изпотяване, гадене и студени тръпки.

Процентът на лицата с провокирани и непровокирани реакции са представени по-долу:

	Инжекция 1	Инжекция 2
Прохождащи деца (6-35 месеца)	N=145	N=138
Локални	47%	46%
Системни	59%	51%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7%/1%/0%	12%/3%/0%
Всякакви други НР	54%	49%
Деца (3-8 години)	N=96	N=93
Локални	66%	58%
Системни	32%	33%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4%/1%/0%	2%/0%/0%
Всякакви други НР	36%	31%
Юноши (9-17 години)	N=93	N=91
Локални	81%	70%
Системни	69%	52%
Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0%/0%/0%	1%/0%/0%
Всякакви други НР	30%	27%

- Постмаркетингово наблюдение

Focetria (H1N1)

Освен нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания, по време на постмаркетинговото наблюдение на Focetria (H1N1) са съобщени и следните нежелани реакции:

Нарушения на кръвта и лимфната система
Лимфаденопатия.

Сърдечни нарушения
Палпитации, тахикардия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Астения.

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите
Мускулна слабост, болки в крайниците.

Респираторни нарушения
Кашлица.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Генерализирани кожни реакции, включително сърбеж, уртикария или неспецифичен обрив, ангиоедем.

Стомашно-чревни нарушения
Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, болки в корема и диария.

Нарушения на нервната система
Главоболие, замаяност, сънливост, синкоп. Неврологични нарушения като невралгия, парестезия, гърчове и неврит.

Нарушения на имунната система

Алергични реакции, анафилаксия, включително задух, бронхоспазъм, оток на ларинкса, в редки случаи водещи до шок.

Освен това от постмаркетинговото наблюдение със сезонни тривалентни ваксини във всички възрастови групи и с MF59 сезонна тривалентна ваксина с адювант, сходна по състав с Focetria (повърхностни антигени, инактивирани, с адювант MF59C.1), лицензирани за употреба при лица в старческа възраст над 65 години, се докладват следните нежелани лекарствени реакции:

Редки:

Преходна тромбоцитопения.

Много редки:

Васкулит с преходно ангажиране на бъбреците и ексудативен мултиформен еритем.
Неврологични нарушения, като енцефаломиелит и синдром на Guillain-Barré.

Тиомерсал

Този лекарствен продукт съдържа тиомерсал (органично живачно съединение) като консервант и затова е възможно да възникнат реакции на сенсibiliзация (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксина срещу грип, АТС код: J07BB02

Този лекарствен продукт е разрешен при „Извънредни обстоятелства”.

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) редовно ще извършва преглед на всяка налична нова информация и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Моделните ваксини съдържат грипни антигени, които са различни от тези в циркулиращите в момента грипни вируси. Тези антигени могат да се считат за ‘нови’ антигени и симулират ситуация, при която целевата популация за ваксиниране не е била в контакт с тях. Данните, получени с ‘mock-up’ ваксина, ще подкрепят стратегия за ваксиниране, която вероятно ще се използва за ваксината срещу пандемичен грип: клиничната имуногенност, данните за безопасност и реактогенност, получени с моделни ваксини, са приложими за ваксините срещу пандемичен грип.

Клиничните изпитвания с Focetria (H1N1) понастоящем показват:

- Налични данни за безопасност и имуногенност, получени след прилагане на една или две дози от Focetria (H1N1) при здрави деца и юноши на възраст 3-17 години и при здрави възрастни, включително и в старческа възраст.

Клиничните изпитвания, в които вариантът на Focetria, съдържащ HA, получен от A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), е приложен в ден 1 и в ден 22, показват:

- Данни за безопасност и имуногенност при здрави деца и юноши на възраст от 6 месеца до 17 години и при възрастни, включително и в старческа възраст.

Имунен отговор към Focetria (H1N1)

- Проучвания при възрастни и лица в старческа възраст

Резултатите за имуногенност при две дози от 7,5 µg на пандемичната ваксина Focetria (H1N1), получени от продължаващо и в момента клинично изпитване при възрастни и лица в старческа възраст, са показани по-долу.

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към А/Н1N1 при възрастни и лица в старческа възраст, измерени с помощта на HI тест след прилагане на 7.5 µg Focetria, са следните:

Анти-НА антитяло	Възрастни (18-60 години)			
	21 дни след 1 ^{ва} доза (ден 22)		21 дни след 2 ^{ра} доза (ден 43)	
	Общо N=120	Серонегативни на изходно ниво N=46	Общо N=120	Серонегативни на изходно ниво N=46
Степен на серопротекция (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Сероконверсия или значимо увеличение (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* измерени чрез HI тест

** средни геометрични съотношения (GMR) на HI

Анти-НА антитяло	Лица в старческа възраст (>60 years)			
	21 дни след 1 ^{ва} доза (ден 22)		21 дни след 2 ^{ра} доза (ден 43)	
	Общо N=117	Серонегативни на изходно ниво N=25	Общо N=117	Серонегативни на изходно ниво N=25
Степен на серопротекция (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4.02 (3.1-5.2)	5.48 (2.82-11)	6.85 (5.36-8.75)	18 (8.9-35)
Сероконверсия или значимо увеличение (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Проучвания при деца

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H1N1 при деца и юноши на възраст 9-17 години, измерени с помощта на HI тест след прилагане на 7.5 µg Focetria, са следните:

	Деца и юноши (9-17 години)			
Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза (ден 22)		21 дни след 2 ^{ра} доза (ден 43)	
	Общо N=88	Серонегативни на изходно ниво N=51	Общо N=88	Серонегативни на изходно ниво N=51
Степен на серопротекция (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Сероконверсия или значимо увеличение (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* измерени с HI тест

** средни геометрични съотношения на HI

^ Допълнителни данни ще станат достъпни от същото проучване.

Данните за отговорите към втора доза, приложена след интервал от три седмици, показват увеличение на общия GMT от 793 на 1065 (N=88) и увеличение на GMT от 522 до 870 при деца, които са били серонегативни на изходно ниво (N=51).

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H1N1 при деца на възраст 3-8 години, измерени с помощта на HI тест след прилагане на 7.5 µg Focetria, са следните:

	Деца (3-8 години)			
Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза (ден 22)		21 дни след 2 ^{ра} доза (ден 43)	
	Общо N=70	Серонегативни на изходно ниво N=48	Общо N=70	Серонегативни на изходно ниво N=48
Степен на серопротекция (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Сероконверсия или значимо увеличение (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Данни за отговорите към втора доза, приложена след интервал от три седмици, показват увеличение на общия GMT от 319 на 702 (N=70) и увеличение на GMT от 247 до 726 при деца, които са били серонегативни на изходно ниво (N=48).

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H1N1 при деца на възраст 12-35 месеца, измерени с помощта на HI тест след прилагане на еднократна доза от 7.5 µg Focetria, са следните:

Анти-НА антитяло	Деца (12-35 месеца)	
	Общо N=80	Серонегативни на изходно ниво N=53
Степен на серопротекция (ден 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (ден 22 до ден 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Сероконверсия или значимо увеличение (ден 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Наличните ограничени данни за отговорите към втора доза, приложена след интервал от три седмици, показват увеличение на общия GMT от 333 на 976 (N=871) и увеличение на GMT от 237 до 776 при деца, които са били серонегативни на изходно ниво (N=46).

Имунен отговор към моделната H5N1 ваксина

- Проучвания при възрастни и лица в старческа възраст

Проведено е клинично проучване с ваксина H5N1, комбинирана с MF59C.1 адювант, при 486 здрави възрастни доброволци. Две дози ваксина, съдържаща H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg хемаглуинин [HA]/доза), с MF59C.1 адювант са приложени през интервал от три седмици.

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при възрастни, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Степен на сероконверсия	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Фактор на сероконверсия	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* измерени с метода $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при пациенти на възраст над 60 години, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Степен на сероконверсия	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Фактор на сероконверсия	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* измерени с метода $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

Ограничени данни за персистирането на антителата при лица в старческа възраст, имунизирани с H5N1 моделната ваксина, показват, че до 50% от лицата със серопротекция след шест месеца.

Кръстосана реактивност на силно патогенни варианти на A/Виетнам/1194/2004 (H5N1) при пациенти над 18-годишна възраст.

Анализите за имуногенност са извършени за грип A/H5N1/turkey/Турция/05 (NIBRG23; монофилетична група 2.2) с HI, SRH и MN и за грип A/H5N1/Индонезия (монофилетична група 2.1) с HI и MN, за серуми взети 3 седмици след повторната ваксинация (ден 43) и 3 седмици след бустер ваксинацията (ден 223).

В двете възрастови групи, отговорите към хетероложните щамове силно се увеличават след бустер ваксинацията, с моделни ваксини, при всички използвани изпитвания.

- Проучвания при деца

Проведено е клинично изпитване с ваксина H5N1, комбинирана с адювант MF59C.1, при 471 деца на възраст от 6 месеца до 17 години. Две дози ваксина, която съдържа H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) в дозировка от 7,5 µg хемаглютинин [HA]/доза с адювант MF59C.1 са приложени през интервал от три седмици.

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при прохождащи деца, на възраст от 6 до 35 месеца, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Степен на сероконверсия	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Фактор на сероконверсия	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* измерени с метода $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при деца, на възраст от 3 до 8 години, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Степен на сероконверсия	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Фактор на сероконверсия	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* измерени с метода $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

Степента на серопротекция*, степента на сероконверсия* и факторът на сероконверсия** за анти-НА антитялото към H5N1 A/Vietnam/1194/2004 при юноши, на възраст от 9 до 17 години, измерени с помощта на SRH, са следните:

Анти-НА антитяло	21 дни след 1 ^{ва} доза	21 дни след 2 ^{ра} доза
Степен на серопротекция	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Степен на сероконверсия	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Фактор на сероконверсия	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* измерени с метода $SRH \geq 25 \text{ mm}^2$

** средни геометрични съотношения на SRH

- Потвърждаващи проучвания

При две проучвания за определяне на доза 78 възрастни получават моделна ваксина с адювант (H5N3 или H9N2).

Две дози от ваксината с щам H5N3 (A/Duck/Singapore/97) в 3 различни дозировки (7,5, 15 и 30 µg HA/доза) са приложени през интервал от три седмици.

Серумни проби са изследвани срещу оригиналния H5N3 и също срещу голям брой H5N1 изолати.

Серологичните реакции, получени с метода SRH, показват, че 100% от пациентите постигат серопротекция и 100% постигат сероконверсия след две инжекции от 7,5 µg. Оказва се, че ваксината с адювант също предизвиква образуване на антитела, които създават кръстосана защита срещу щамове H5N1, изолирани през 2003 г. и 2004 г., които демонстрират известно антигенен дрифт в сравнение с оригиналните щамове.

Две дози ваксина, съдържаща щам H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) в 4 различни дозировки (3,75, 7,5, 15 и 30 µg HA/доза), са приложени през интервал от четири седмици. Получените серологични реакции чрез 'инхибиране на хемаглутинацията' (Hemagglutination Inhibition (HI)), показват, че 92% от пациентите постигат серопротекция и 75% постигат сероконверсия след две инжекции от 7,5 µg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не е приложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, получени от моделната ваксина (H5N1 ваксина с адювант MF59C.1) и от сезонната ваксина, съдържаща адювант MF59C.1, не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за ефикасност, токсичност при многократно прилагане, както и репродуктивна токсичност и токсичност, свързана с развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид,
Калиев хлорид,
Калиев дихидроген фосфат,
Динатриев фосфат дихидрат,
Магнезиев хлорид хексахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Натриев цитрат,
Лимонена киселина,
Тиомерсал,
Вода за инжекции.

За адюванта вж. точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

5,0 ml в 10-дозов флакон (стъкло тип I) със запушалка (халобутилов каучук). Опаковки по 10.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Внимателно разклащайте многодозовия флакон всеки път преди вземане на доза (0,5 ml) от ваксината със спринцовка.

Преди прилагане, изтеглената ваксина трябва да бъде оставена да достигне стайна температура преди употреба.

Макар че Focetria в многодозови флакони съдържа консервант, който потиска микробния растеж, минимизирането на риска от замърсяване на многодозовия флакон по време на изтеглянето на всяка доза е отговорност на потребителя.

Запишете деня и часа на изтеглянето на първата доза върху етикета на флакона.

След употреба съхранявайте многодозовия флакон при препоръчваните условия между 2° и 8° C (36° и 46° F). За предпочитане е многодозовият флакон да се употреби до 24 часа след първото изтегляне.

Налице са и предварителни данни, които предполагат, че многодозовият флакон би могъл да се използва до максимум 72 часа след първото изтегляне, макар че подобни удължени периоди на съхранение не трябва да бъдат предпочитаният избор.

Неизползваната ваксина или отпадъчните материали от нея трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/385/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

02 май 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2010 г.

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>