

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Focetria injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti pandemické chřipce (inaktivovaný povrchový antigen, s adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Povrchové antigeny chřipkového viru (hemagglutinin a neuraminidáza)* kmene:

A/California/7/2009 (H1N1)v - varianta kmene (X-181) 7,5 mikrogramů** v 0,5 ml dávce

* pomnoženo ve vejcích

** vyjádřeno v mikrogramech hemagglutininu.

Adjuvans MF59C.1 obsahuje:

skvalen	9,75 miligramů
polysorbát 80	1,175 miligramů
sorbitan-trioleát	1,175 miligramů

Vakcína splňuje požadavky doporučení WHO a rozhodnutí EU pro tuto pandemii.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Mléčně bílá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky při oficiálně vyhlášené pandemické situaci (viz bod 4.2 a 5.1). Vakcínu proti pandemické chřipce používejte v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučené dávky zohledňují dostupná data z probíhajících klinických studií u zdravých osob, z nichž většina obdržela jedinou dávku přípravku Focetria (kmen H1N1) a z klinických studií u zdravých osob, které obdržely dvě dávky jiné verze přípravku Focetria obsahující HA odvozené z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Údaje o použití jedné nebo obou verzí přípravku Focetria (tak jak jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1 u některých věkových skupin) jsou omezené (ve věkové skupině dospělí nad 60 let věku) nebo zcela chybí (ve věkové skupině děti mladší 6 měsíců).

Dávkování:

Dospělí (18-60 let):

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po podání přípravku Focetria (H1N1) v klinických studiích naznačují, že může být dostačující jedna dávka.
Pokud je podávána druhá dávka, mezi první a druhou dávkou musí být interval alespoň tři týdny.

Starší osoby (>60 let):

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka vakcíny musí být podána po alespoň třítydenním intervalu. Viz bod 5.1.

Děti a dospívající ve věku 9 až 17 let:

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po podání přípravku Focetria v klinických studiích naznačují, že může být dostačující jedna dávka.

Pokud je podávána druhá dávka, mezi první a druhou dávkou musí být interval alespoň tři týdny.

Děti ve věku 3 až 8 let:

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě ukazují, že dochází k další imunitní odezvě na druhou dávku 0.5 ml podanou po třítydenním intervalu.

Při použití druhé dávky je nutno vzít v úvahu údaje uvedené v bodě 5.1.

Děti ve věku 6 až 35 měsíců:

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka vakcíny musí být podána po alespoň třítydenním intervalu.

Děti ve věku do 6 měsíců:

Vakcinace pro tuto věkovou skupinu není v současnosti doporučena.

Pro osoby, které dostanou první dávku přípravku Focetria, je doporučeno dokončit očkovací schéma s vakcínou Focetria (viz bod. 4.4).

Způsob podání

Imunizace by měla být provedena intramuskulární injekcí přednostně do deltového svalu nebo do anterolaterální části stehna (v závislosti na svalové hmotě).

4.3 Kontraindikace

Anamnéza anafylaktické (tj. život ohrožující) reakce na jakoukoli složku tohoto přípravku či stopová rezidua (vaječné a kuřecí proteiny, ovalbumin, kanamycin a neomycin-sulfát, formaldehyd a cetyltrimethylammonium-bromid (CTAB)) v této vakcíně. Pokud je vakcinace považována za nezbytnou, je třeba mít pro případ potřeby okamžitě dostupné resuscitační prostředky.

Viz bod. 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Postupujte opatrně, pokud vakcínu podáváte osobám se známou přecitlivělostí (jinou než anafylaktickou reakcí) na léčivou látku, na jakoukoli pomocnou látku a na rezidua (vejce a kuřecí protein, ovalbumin, kanamycin a neomycin-sulfát, formaldehyd a cetyltrimethylammonium-bromid (CTAB)).

Stejně jako u všech injekčně aplikovaných vakcín zajistěte dostupnost vhodné lékařské léčby a dohled pro případ výskytu vzácného anafylaktického šoku po podání vakcíny.

Pokud to pandemická situace umožňuje, imunizace má být u pacientů s těžkým horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí odložena.

Focetria nesmí v žádném případě být podávána intravaskulárně.

O subkutánním podání přípravku nejsou žádné údaje. Je proto nutné zvážit přínos a potenciální riziko podání vakcíny u osob trpících trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou krvácení, která by kontraindikovala aplikaci intramuskulární injekce, a vakcínu aplikovat pouze tehdy, pokud potenciální přínos riziko krvácení převáží.

Protilátková odpověď u pacientů s endogenní či iatrogenní imunosupresí nemusí být dostatečná.

Požadovaný ochranný účinek nemusí být vyvolán u všech očkovaných osob (viz bod 5.1).

Bude-li podávána druhá dávka, je nutné uvést, že pokud jde o zaměnitelnost přípravku Focetria s dalšími pandemickými vakcínami s kmenem H1N1, nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě nebo účinnosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Focetria může být podáván současně se sezónní vakcínou proti chřipce bez adjuvans. Údaje o současném podávání přípravku Focetria (H1N1) se sezónní subjednotkovou vakcínou proti chřipce bez adjuvans u zdravých dospělých ve věku 18-60 let nenaznačují žádné narušení imunitní odpovědi na přípravek Focetria. Imunitní odpověď na sezónní antigeny byla uspokojivá.

Současné podávání nebylo spojeno s vyšším výskytem místních nebo systémových reakcí, než při podání vakcíny Focetria samotné.

Stejná studie prokázala, že předchozí podání vakcín proti sezónní chřipce (s adjuvans nebo bez něj) dospělým a starším osobám nenarušuje imunitní odpověď na přípravek Focetria.

Proto údaje naznačují, že Focetria může být současně podávána s non-adjuvantní vakcínou proti sezónní chřipce (pokud jsou injekce aplikovány do opačných končetin).

Údaje o současném podávání přípravku Focetria s jinými vakcínami nejsou k dispozici. Pokud je však současné podávání s jinou vakcínou zvažováno, imunizace se provádí do různých končetin. Pozor, může dojít k intenzivnějšímu projevu nežádoucích účinků.

Po očkování proti chřipce se může stát, že metodou ELISA budou zjištěny falešně pozitivní výsledky sérologických testů k detekci protilátek proti viru-1 lidské imunitní nedostatečnosti (HIV-1), viru hepatitidy C a zvláště HTLV1. V takových případech je metoda Western Blot negativní. Tyto přechodné falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny tvorbou IgM jako odpovědi na vakcinaci.

4.6 Těhotenství a kojení

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o vakcíně Focetria v době těhotenství. Údaje od těhotných žen očkovaných různými inaktivovanými sezónními vakcínami bez adjuvans nenaznačují malformace nebo fetální či neonatální toxicitu.

Studie s modelovou (mock-up) vakcínou H5N1 u zvířat nenaznačila reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Použití vakcíny Focetria je možno zvažovat během těhotenství, pokud takové použití je považováno za nezbytné, s přihlédnutím k oficiálním doporučením. Focetria může být použita u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé účinky uvedené v bodě 4.8. „Nežádoucí účinky“ mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

• Klinické studie

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny, jsou uvedeny podle následujících četností:

velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

Dospělé a starší osoby

V probíhající klinické studii byly 131 dospělým osobám a 123 starším osobám podány dvě dávky 7,5 µg pandemické vakcíny Focetria (H1N1). Bezpečnostní profil přípravku Focetria byl podobný bezpečnostnímu profilu modelových (mock-up) vakcín H5N1. Většina nežádoucích účinků byla mírné povahy a krátkého trvání. Incidence pozorovaných symptomů byla všeobecně nižší u osob starších 60 let než u osob ve věku 18-60 let.

Velmi časté: bolestivost, indurace a erytém, myalgie, bolesti hlavy, pocení, nevolnost a únava.

V klinických studiích s přípravky různého složení (H5N3, H9N2 a H5N1) bylo přibližně 3 400 osob vystaveno modelové vakcíně.

Většina reakcí byla mírných, krátkodobého trvání a kvalitativně podobných reakcím u konvenčních, sezónních vakcín proti chřipce. Je obecně uznáváno, že účinek adjuvans, zesilující imunogenitu přípravku je spojen s mírně zvýšenou četností místních reakcí (nejčastěji mírná bolest) ve srovnání s konvenčními vakcínami proti chřipce bez adjuvans. Po druhém očkování se projevilo méně reakcí než po prvním.

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií s modelovými (mock-up) vakcínami jsou uvedeny níže (viz bod 5.1 další informace o mock-up vakcínách a přípravku Focetria).

Výskyt symptomů pozorovaných u osob starších než 60 let je nižší ve srovnání s populací ve věku 18-60 let.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Vzácné: křeče

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: pocení

Méně časté: kopřivka

Vzácné: otékání očí

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: myalgie

Časté: artralgie

Gastrointestinální poruchy

Časté: nevolnost

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: otok v místě vpichu, bolest v místě vpichu, zatvrdnutí v místě vpichu, zarudnutí v místě vpichu, únava, malátnost a třes

Časté: ekchymóza v místě vpichu a vysoká teplota

Méně časté: onemocnění podobné chřipce

Vzácné: anafylaxe

Časté nežádoucí účinky obvykle vymizí do 1-2 dní bez léčby.

Děti a dospívající ve věku 6 měsíců až 17 roků

Klinické studie ověřující účinky přípravku Focetria (H1N1)

Údaje o bezpečnosti přípravku po první a druhé dávce u dětí a adolescentů naznačují bezpečnostní profil srovnatelný s modelovou vakcínou proti kmeni H5N1.

Jako nežádoucí účinky v týdnu po očkování byly u 87 dětí ve věku 3 až 8 let a 95 dětí a adolescentů ve věku 9 až 17 let, které obdržely dávku 7,5 µg, hlášeny tyto :

	1. injekce	2. injekce
Děti (ve věku 3 až 8 let)	N = 87	N = 85
Jakýkoli nežádoucí účinek	67 %	61 %
Lokální	56 %	49 %
Systémový	32 %	31 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	3 % / 0 % / 0 %	1 % / 1 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	13 %	15 %
Dospívající (9 až 17 let)	N = 95	N = 94
Jakýkoli nežádoucí účinek	67 %	55 %
Lokální	60 %	49 %
Systémový	38 %	26 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	2 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	11 %	9 %

Údaje u dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let naznačují mírné snížení reaktivity po druhé dávce, a to bez zvýšeného výskytu teploty.

Velmi časté reakce hlášené u dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let:

Bolest, zatvrdnutí a erytém, nevolnost, bolesti hlavy a únava.

Údaje od 81 dětí a adolescentů ve věku 12 až 35 měsíců, kterým byla podána dávka 7,5 µg, ukazují, že během týdne po prvním očkování hlásilo 68 % osob nejméně jeden nežádoucí účinek libovolného typu, 49 % osob uvádělo místní reakce v místě vpichu a 53 % jedinců uvádělo systémové reakce.

Velmi časté reakce hlášené u dětí ve věku 12 až 35 měsíců:

Citlivost, zatvrdnutí a erytém, podráždění, nezvyklý pláč, ospalost, průjem a změny v jídelních návycích.

U 14 % dětí ve věku 12 až 35 měsíců byla hlášena horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). U jednoho dítěte (1 %) byla hlášena horečka $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Klinické studie s modelovou vakcínou proti kmeni H5N1

Klinická studie byla provedena u vakcíny H5N1 v kombinaci s adjuvans MF59C.1 u 471 dětí ve věku od 6 měsíců do 17 let. Byly podávány dvě dávky vakcíny obsahující H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) v dávce 7,5 mikrogramů hemagglutininu [HA]/dávku s adjuvans MF59C.1 s odstupem tří týdnů. Byl také hodnocen účinek podání posilovací dávky 12 měsíců po druhé dávce.

Byla sledována lokální a systémová reaktogenita v průběhu jednoho týdne po podání vakcíny. Lokální reakce byly častější při následném podávání po první dávce a to v jakémkoli věku.

Většina systémových reakcí se objevila během prvních tří dní po vakcinaci a tyto reakce byly přechodné a mírné.

V těchto věkových skupinách byla frekvence reakcí na dávku vyšší než u reakcí hlášených u dospělých a starších osob. Byla také pozorována vyšší četnost výskytu horečky $> 39^{\circ}\text{C}$.

Systémové nežádoucí účinky na podanou dávku hlášené jako velmi časté ve věkové skupině od 6 měsíců do 35 měsíců zahrnovaly podrážděnost, neobvyklý pláč, ospalost, průjem a změnu stravovacích návyků. Mezi velmi časté systémové účinky u dětí patřily bolest hlavy a únava.

U dospívajících byly velmi častými účinky neklid, myalgie, bolest hlavy, únava, pocení, nevolnost a třes.

Výskyt žádoucích a nežádoucích účinků u subjektů je uveden níže:

	1. injekce	2. injekce
Batolata (6-35 měsíců)	N = 145	N = 138
Lokální	47 %	46 %
Systémové	59 %	51 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	54 %	49 %
Děti (3 až 8 roků)	N = 96	N = 93
Lokální	66 %	58 %
Systémové	32 %	33 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	36 %	31 %
Dospívající (9 až 17 roků)	N = 93	N = 91
Lokální	81 %	70 %
Systémové	69 %	52 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	30 %	27 %

- Postmarketingové sledování

Focetria (H1N1)

Vedle nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických zkouškách byly zaznamenány během postmarketingových zkušeností s přípravkem Focetria H1N1 následující:

Poruchy krve a lymfatického systému
Lymfadenopatie.

Srdeční poruchy
Palpitace, tachykardie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Astenie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
Svalová slabost, bolest končetin

Respirační poruchy.

Kašel.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Celkové kožní reakce včetně svědění, kopřivky nebo nespecifické vyrážky; angioedém.

Gastrointestinální poruchy

Poruchy trávicího traktu, jako je nevolnost, zvracení, bolest břicha a průjem.

Poruchy nervového systému

Bolesti hlavy, závratě, ospalost, synkopa. Neurologické poruchy, jako je neuralgie, mravenčení, křeče a neuritida.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce, anafylaxe včetně dušnosti, bronchospasmus, laryngeální edém ve vzácných případech vedoucí k šoku.

Kromě nežádoucích účinků hlášených v rámci postmarketingového sledování po podání sezónní trivalentní vakcíny u všech věkových skupin a po podání sezónní trivalentní vakcíny s adjuvans MF59, která měla podobné složení jako Focetria (povrchový antigen, inaktivovaný, s adjuvans MF59C.1), která byla schválena pro použití u starších osob nad 65 let věku, byly zaznamenány:

Vzácné:

Přechodná trombocytopenie.

Velmi vzácné:

Vaskulitida s přechodným renálním postižením a exsudativní erythema multiforme. Neurologické poruchy, například encefalomyelitida a Guillain-Barrého syndrom.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcína proti chřipce, ATC kód J07BB02

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli případné nové informace týkající se tohoto přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Modelové vakcíny obsahují chřipkové antigeny jiné, než mají v současnosti běžné chřipkové viry. Tyto antigeny lze považovat za nové, a simulují tak situaci, kdy je cílová populace pro očkování imunologicky naivní. Data získaná pomocí modelových vakcín usnadní realizaci vakcinační strategie, která bude pravděpodobně použita pro pandemickou vakcínu: údaje o klinické imunogenitě, bezpečnosti a reaktogenitě získané touto formou jsou relevantní pro pandemické vakcíny.

Klinické studie s přípravkem Focetria (H1N1) v současnosti přinesly:

Dostupné množství údajů o bezpečnosti a imunogenitě získaných po podání jedné nebo dvou dávek přípravku Focetria (H1N1) zdravým dětem a adolescentům ve věku 3-17 let a zdravým dospělým včetně starších pacientů.

Klinické studie, kde byla verze přípravku Focetria obsahující HA a odvozená z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) podána v 1. a 22. den, poskytl:

Údaje o bezpečnosti a imunogenitě u zdravých dětí a adolescentů ve věku 6 měsíců až 17 let a u dospělých, včetně starších pacientů.

Imunitní odpověď na přípravek Focetria (H1N1)

- Studie u dospělých a starších osob

Výsledky imunogenity se dvěma dávkami 7,5 µg pandemické vakcíny Focetria (H1N1) z probíhající klinické studie prováděné u dospělých a starších osob jsou ukázány níže.

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti A/H1N1 u dospělých a starších osob, měřeno testem HI byly po podání 7,5 µg přípravku Focetria následující:

	Dospělí (18-60 let)			
Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce (22. den)		21 dnů po 2. dávce (43 den)	
	Celkem N = 120	Séronegativita před podáním vakcíny N = 46	Celkem N = 120	Séronegativita před podáním vakcíny N=46
Míra séroprotektce (95% interval spol.)	96 % (91-99)	98 % (88-100)	100 % (97-100)	100 % (92-100)
GMR (95% interval spol.)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Sérokonverze nebo významné zvýšení (95% interval spol.)	88 % (81-93)	98 % (88-100)	95 % (89-98)	100 % (92-100)

* měřeno testem HI

** poměry geometrických průměrů HI

	Starší osoby (> 60 let)			
Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce (22. den)		21 dnů po 2. dávce (43 den)	
	Total N=117	Séronegativita před podáním vakcíny N = 25	Celkem N=117	Séronegativita před podáním vakcíny N = 25
Míra séroprotektce (95% interval spol.)	73 % (64-80)	60 % (39-79)	88 % (81-93)	84 % (64-95)
GMR (95% interval spol.)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Sérokonverze nebo významné zvýšení (95% interval spol.)	43 % (34-52)	60 % (39-79)	62 % (53-71)	84 % (64-95)

- Studie u dětí

Míra séroprotektce*, sérokonverze* a faktor sérokonverze ** pro protilátky anti-HA proti H1N1 u dětí a adolescentů ve věku 9 až 17 let, zjištěné stanovením HI po podání 7,5 µg přípravku Focetria byly následující:

Protilátka anti-HA	Děti a dospívající (9-17 let)			
	21 dnů po 1. dávce (22. den)		21 dnů po 2. dávce (43 den)	
	Celkem N = 88	Séronegativita před podáním vakcíny N = 51	Celkem N = 88	Séronegativita před podáním vakcíny N = 51
Míra séroprotektce (95% interval spol.)	97 % (90-99)	94 % (84-99)	99 % (94-100)	98 % (90-100)
GMR (95% interval spol.)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Sérokonverze nebo významné zvýšení (95% interval spol.)	94 % (87-98)	94 % (84-99)	94 % (87-98)	98 % (90-100)

* měřeno stanovením HI

** poměry geometrického průměru HI

^ Další údaje budou dostupné ze stejné studie.

Údaje o odpovědi na druhou dávku podanou po třítýdenním intervalu ukázaly zvýšení celkové GMT ze 793 na 1 065 (N = 88) a zvýšení GMT z 522 na 870 u dětí, které vykazovaly séronegativitu při vstupu do studie (N = 51).

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 u dětí ve věku 3 až 8 let podle testu HI po podání 7,5 µg přípravku Focetria byly následující:

Protilátka anti-HA	Děti (3-8 let)			
	21 dnů po 1. dávce (22. den)		21 dnů po 2. dávce (43 den)	
	Celkem N=70	Séronegativita před podáním vakcíny N=48	Celkem N=70	Séronegativita před podáním vakcíny N=48
Míra séroprotektce (95% interval spol.)	100 % (95-100)	100 % (93-100)	100 % (95-100)	100 % (93-100)
GMR (95% interval spol.)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Sérokonverze nebo významné zvýšení (95% interval spol.)	99 % (92-100)	100 % (93-100)	99 % (92-100)	100 % (93-100)

Údaje o odpovědích na druhou dávku podanou po třítýdenním intervalu ukázaly zvýšení celkové GMT z 319 na 702 (N = 70) a zvýšení GMT z 247 na 726 u dětí, které vykazovaly séronegativitu při vstupu do studie (N = 48).

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 u dětí ve věku 12 až 35 měsíců podle testu HI po podání 7,5 µg přípravku Focetria byly následující:

Protilátka anti-HA	Děti (12-35 měsíců)
--------------------	---------------------

	Celkem N = 80	Séronegativita před podáním vakcíny N = 53
Míra séroprotekce (22. den)	99 % (95% interval spol.: 93-100)	100 % (95% interval spol.: 93-100)
GMR (22. den až 1. den)	29 (95% interval spol.: 17-50)	47 (95% interval spol.: 30-75)
Sérokonverze nebo výrazné zvýšení (22. den)	96 % (95% interval spol.: 89-99)	100 % (95% interval spol.: 93-100)

Omezené dostupné údaje o odezvách na druhou dávku podanou po třítýdenním intervalu ukázaly zvýšení celkové GMT z 333 na 976 (N = 871) a zvýšení GMT z 237 na 776 u dětí, které vykazovaly séronegativitu při vstupu do studie (N = 46).

Imunitní odpověď na modelovou vakcínu H5N1:

- Studie u dospělých a starších osob

Byla realizována klinická studie s vakcínou H5N1 (s adjuvans MF59C.1) u 486 zdravých dospělých dobrovolníků. Provedeny byly dvě vakcinace vakcínou obsahující H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemagglutininu [HA]/dávku) s adjuvans MF59C.1 v intervalu 3 týdnů.

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u dospělých osob, měřeno testem SRH, byly následující:

Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotekce	41 % (95% interval spol.: 33-49)	86 % (95% interval spol.: 79-91)
Míra sérokonverze	39 % (95% interval spol.: 31-47)	85 % (95% interval spol.: 79-91)
Faktor sérokonverze	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u osob starších 60 let, měřeno SRH zkouškou, byly následující:

Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotekce	53 % (95% interval spol.: 42-64)	81 % (95% interval spol.: 71-89)
Míra sérokonverze	45 % (95% interval spol.: 34-56)	71 % (95% interval spol.: 60-81)
Faktor sérokonverze	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

Omezené údaje o persistenci protilátek u starších osob imunizovaných modelovou (mock-up) vakcínou H5N1 ukázaly, že až 50% subjektů vykazovalo séroprotekci po šesti měsících.

Zkřížená reaktivita vysoce patogenních variant kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) u subjektů ve věku 18 let a starších.

U kmene chřipky A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; kmen 2.2) s HI, SRH a MN a u kmene chřipky A/H5N1/Indonesia (kmen 2.1) s HI a MN byly provedeny analýzy imunogenicity u sér získaných 3 týdny po druhé vakcinaci (43. den) a 3 týdny po posilovací vakcinaci (223. den).

U obou věkových skupin se odpovědi na heterologní kmeny vysoce zvýšily po posilovací vakcinaci s modelovou vakcínou u všech použitých analýz.

- Studie u dětí

Byla provedena klinická studie s vakcínou H5N1 v kombinaci s adjuvans MF95C.1 u 471 dětí ve věku od 6 měsíců do 17 let. S odstupem tří týdnů byly podány dvě dávky vakcíny obsahující H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) v dávce 7,5 mikrogramů hemaglutininu [HA]/dávku s adjuvans MF59C.1.

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u batolat ve věku od 6 do 35 měsíců podle SRH testu byla následující:

Protílátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotektce	47 % (interval spol.: 38-55)	100 % (interval spol.: 97-100)
Míra sérokonverze	44 % (interval spol.: 36-53)	98 % (interval spol.: 95-100)
Faktor sérokonverze	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u dětí ve věku od 3 do 8 let podle SRH testu byla následující:

Protílátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotektce	54 % (interval spol.: 44-65)	100 % (interval spol.: 96-100)
Míra sérokonverze	56 % (interval spol.: 45-66)	100 % (interval spol.: 96-100)
Faktor sérokonverze	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u dospívajících ve věku od 9 do 17 let podle SRH testu byla následující:

Protílátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotektce	59 % (interval spol.: 48-69)	100 % (interval spol.: 96-100)
Míra sérokonverze	57 % (interval spol.: 46-67)	99 % (interval spol.: 94-100)
Faktor sérokonverze	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

- Podpůrné studie

U dvoudávkových studií dostávalo 78 dospělých osob modelovou vakcínu (H5N3 nebo H9N2) s adjuvans. Dvě dávky vakcíny s kmenem H5N5 (A/Duck/Singapore/97) byly podány ve 3 různých dávkách (7,5; 15 a 30 μg HA/dávku) s odstupem tří týdnů.

Vzorky séra byly testovány porovnáním s původním H5N3 a také řadou izolátů H5N1.

Sérologická odezva získaná zkouškami SRH ukázala, že 100 % osob dosáhlo séroprotektce a 100% sérokonverze po dvou injekcích 7,5 μg . Také se zjistilo, že vakcína s adjuvans vyvolala protilátky, které zkříženým způsobem chránily proti kmenům H5N1, izolovaným v letech 2003 a 2004, které vykazují určitý antigenový posun v porovnání s původními kmeny.

Dvě dávky vakcíny, obsahující kmen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) byly podány ve 4 různých dávkách (3,75; 7,5; 15 a 30 μg HA/dávku) v intervalu čtyř týdnů. Sérologické odezvy, získané testy hemaglutinační inhibice (HI), ukázaly, že 92% osob dosáhlo séroprotektce a 75% sérokonverze po dvou injekcích 7,5 μg .

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané s modelovou vakcínou (vakcína H5N1 s adjuvans MF59C.1) a se sezónní vakcínou obsahující adjuvans MF59C.1 na základě konvenčních farmakologických studií účinnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Dihydrát chloridu vápenatého
Citronan sodný
Kyselina citronová
Voda na injekci

Informace o adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (bromobutylová pryž). Balení po 1 a 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína by měla před použitím dosáhnout pokojové teploty. Před použitím jemně protřepejte. Všechna nepoužitá vakcína nebo odpad musí být zlikvidována v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2. květen 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2010

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Focetria injekční suspenze ve vícedávkovém balení

Vakcína proti pandemické chřipce (inaktivovaný povrchový antigen, s adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Povrchové antigeny chřipkového viru (hemagglutinin a neuraminidáza)* kmene:

A/California/7/2009 (H1N1)v - varianta kmene (X-181) 7,5 mikrogramů ** v 0,5 ml dávce

* pomnoženo ve vejcích

** vyjádřeno v mikrogramech hemagglutininu.

Adjuvans MF59C.1 obsahuje:

skvalen	9,75 miligramů
polysorbát 80	1,175 miligramů
sorbitan-trioleát	1,175 miligramů

Pomocné látky:

Thiomersal	0,05 miligramů
------------	----------------

Vakcína splňuje požadavky doporučení WHO a rozhodnutí EU pro tuto pandemii.

Balení obsahuje více dávek. Počet dávek v injekční lahvičce viz bod 6.5.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Mléčně bílá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky při oficiálně vyhlášené pandemické situaci (viz bod 4.2 a 5.1). Vakcínu proti pandemické chřipce používejte v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučené dávky zohledňují dostupná data z probíhajících klinických studií u zdravých osob, z nichž většina obdržela jedinou dávku přípravku Focetria (kmen H1N1) a z klinických studií u zdravých osob, které obdržely dvě dávky jiné verze přípravku Focetria obsahující HA odvozené z kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Údaje o použití jedné nebo obou verzí přípravku Focetria (tak jak jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1 u některých věkových skupin) jsou omezené (ve věkové skupině dospělí nad 60 let věku) nebo zcela chybí (ve věkové skupině děti mladší 6 měsíců).

Dávkování:

Dospělí (18-60 let):

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po podání přípravku Focetria (H1N1) v klinických studiích naznačují, že může být dostačující jedna dávka.

Pokud je podávána druhá dávka, mezi první a druhou dávkou musí být interval alespoň tři týdny.

Starší osoby (>60 let):

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka vakcíny musí být podána po alespoň třítýdenním intervalu. Viz bod 5.1.

Děti a dospívající ve věku 9 až 17 let:

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po podání přípravku Focetria v klinických studiích naznačují, že může být dostačující jedna dávka.

Pokud je podávána druhá dávka, mezi první a druhou dávkou musí být interval alespoň tři týdny.

Děti ve věku 3 až 8 let:

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě ukazují, že dochází k další imunitní odezvě na druhou dávku 0.5 ml podanou po třítýdenním intervalu.

Při použití druhé dávky je nutno vzít v úvahu údaje uvedené v bodě 5.1.

Děti ve věku 6 až 35 měsíců:

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka vakcíny musí být podána po alespoň třítýdenním intervalu.

Děti ve věku do 6 měsíců:

Očkování pro tuto věkovou skupinu není v současnosti doporučeno.

Pro osoby, které dostanou první dávku přípravku Focetria, je doporučeno dokončit očkovací schéma s vakcínou Focetria (viz bod. 4.4).

Způsob podání

Imunizace by měla být provedena intramuskulární injekcí přednostně do deltového svalu nebo do anterolaterální části stehna (v závislosti na svalové hmotě).

4.3 Kontraindikace

Anamnéza anafylaktické (tj. život ohrožující) reakce na jakoukoli složku tohoto přípravku či stopová rezidua (vaječné a kuřecí proteiny, ovalbumin, kanamycin a neomycin-sulfát, formaldehyd a cetyltrimethylammonium-bromid (CTAB)) v této vakcíně. Pokud je vakcinace považována za nezbytnou, je třeba mít pro případ potřeby okamžitě dostupné resuscitační prostředky.

Viz bod. 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Postupujte opatrně, pokud vakcínu podáváte osobám se známou přecitlivělostí (jinou než anafylaktickou reakcí) na léčivou látku, na jakoukoli pomocnou látku, na thiomersal a na rezidua (vejce a kuřecí protein, ovalbumin, kanamycin a neomycin-sulfát, formaldehyd a cetyltrimethylammonium-bromid (CTAB)).

Stejně jako u všech injekčně aplikovaných vakcín zajistěte dostupnost vhodné lékařské léčby a dohled pro případ výskytu vzácného anafylaktického šoku po podání vakcíny.

Pokud to pandemická situace umožňuje, imunizace má být odložena u pacientů s těžkým horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí odložena.

Focetria v žádném případě nesmí být podávána intravaskulárně.

O subkutánním podání přípravku nejsou žádné údaje. Je proto nutné zvážit přínos a potenciální riziko podání vakcíny u osob trpících trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou krvácení, která by kontraindikovala aplikaci intramuskulární injekce, a vakcínu aplikovat pouze tehdy, pokud potenciální přínos riziko krvácení převáží.

Protilátková odpověď u pacientů s endogenní či iatrogenní imunosupresí nemusí být dostatečná.

Požadovaný ochranný účinek nemusí být vyvolán u všech očkovanych osob (viz bod 5.1).

Bude-li podána druhá dávka, je nutné uvést, že pokud jde o zaměnitelnost přípravku Focetria s dalšími pandemickými vakcínami s kmenem H1N1, nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti imunogenitě nebo účinnosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Focetria může být podáván současně se sezónní vakcínou proti chřipce bez adjuvans. Údaje o současném podávání přípravku Focetria (H1N1) se sezónní subjednotkovou vakcínou proti chřipce bez adjuvans u zdravých dospělých ve věku 18-60 let nenaznačují žádné narušení imunitní odpovědi na přípravek Focetria. Imunitní odpověď na sezónní antigeny byla uspokojivá.

Současné podávání nebylo spojeno s vyšším výskytem místních nebo systémových reakcí, než při podání vakcíny Focetria samotné.

Stejná studie prokázala, že předchozí podání vakcín proti sezónní chřipce (s adjuvans nebo bez něj) dospělým a starším osobám nenarušuje imunitní odpověď na přípravek Focetria.

Proto údaje naznačují, že Focetria může být současně podávána s non-adjuvantní vakcínou proti sezónní chřipce (pokud jsou injekce aplikovány do opačných končetin).

Údaje o současném podávání přípravku Focetria s jinými vakcínami nejsou k dispozici.

Pokud je současné podávání s jinou vakcínou indikováno, imunizaci provádějte do různých končetin. Pozor, může dojít k intenzivnějšímu projevu nežádoucích účinků.

Po očkování proti chřipce se může stát, že metodou ELISA budou zjištěny falešně pozitivní výsledky sérologických testů k detekci protilátek proti viru-1 lidské imunitní nedostatečnosti (HIV-1), viru hepatitidy C a zvláště HTLV1. V takových případech je metoda Western Blot negativní. Tyto přechodné falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny tvorbou IgM jako odpovědí na vakcinaci.

4.6 Těhotenství a kojení

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o vakcíně Focetria v době těhotenství. Údaje od těhotných žen očkovanych různými inaktivovanými sezónními vakcínami bez adjuvans nenaznačují malformace nebo fetální či neonatální toxicitu.

Studie s modelovou (mock-up) vakcínou H5N1 u zvířat nenaznačila reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Použití vakcíny Focetria je možno zvažovat během těhotenství, pokud takové použití je považováno za nezbytné, s přihlédnutím k oficiálním doporučením. Focetria může být použita u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé účinky uvedené v bodě 4.8. „Nežádoucí účinky“ mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny, jsou uvedeny podle následujících četností:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

Dospělé a starší osoby.

V probíhající klinické studii byly 131 dospělým osobám a 123 starším osobám podány dvě dávky 7,5 µg pandemické vakcíny Focetria (H1N1). Bezpečnostní profil přípravku Focetria byl podobný bezpečnostnímu profilu modelových (mock-up) vakcín H5N1. Většina nežádoucích účinků byla mírné povahy a krátkého trvání. Incidence pozorovaných symptomů byla všeobecně nižší u osob starších 60 let než u osob ve věku 18-60 let.

Velmi časté: bolestivost, indurace a erytém, myalgie, bolesti hlavy, pocení, nevolnost a únava.

V klinických studiích s přípravky různého složení (H5N3, H9N2 a H5N1) bylo přibližně 3 400 osob vystaveno modelové vakcíně.

Většina reakcí mírných, krátkodobého trvání a kvalitativně podobných reakcím u konvenčních, sezónních vakcín proti chřipce. Je obecně uznáváno, že účinek adjuvans, zesilující imunogenitu přípravku je spojen s mírně zvýšenou četností místních reakcí (nejčastěji mírná bolest) ve srovnání s konvenčními vakcínami proti chřipce bez adjuvans. Po druhém očkování se projevilo méně reakcí než po prvním.

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií s modelovými (mock-up) vakcínami jsou uvedeny níže (viz bod 5.1 další informace o mock-up vakcínách a přípravku Focetria).

Výskyt symptomů pozorovaných u osob starších než 60 let je nižší ve srovnání s populací ve věku 18 až 60 let.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Vzácné: křeče

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: pocení

Méně časté: kopřivka

Vzácné: otékání očí

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: myalgie

Časté: artralgie

Gastrointestinální poruchy

Časté: nevolnost

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: otok v místě vpichu, bolest v místě vpichu, zatvrdnutí v místě vpichu, zarudnutí v místě vpichu, únava, malátnost a třes

Časté: ekchymóza v místě vpichu a vysoká teplota

Méně časté: onemocnění podobné chřipce

Vzácné: anafylaxe

Časté nežádoucí účinky obvykle vymizí do 1-2 dní bez léčby.

Děti a dospívající ve věku 6 měsíců až 17 let

Klinické studie ověřující účinky přípravku Focetria (H1N1)

Údaje o bezpečnosti přípravku po první a druhé dávce u dětí a adolescentů naznačují bezpečnostní profil srovnatelný s modelovou vakcínou proti kmeni H5N1.

Jako nežádoucí účinky v týdnu po očkování byly u 87 dětí ve věku 3 až 8 let a 95 dětí a adolescentů ve věku 9 až 17 let, které obdržely dávku 7,5 µg, hlášeny tyto:

	1. injekce	2. injekce
Děti (ve věku 3 až 8 let)	N = 87	N = 85
Jakýkoli nežádoucí účinek	67 %	61 %
Lokální	56 %	49 %
Systémový	32 %	31 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	3 % / 0 % / 0 %	1 % / 1 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	13 %	15 %
Dospívající (9 až 17 let)	N = 95	N = 94
Jakýkoli nežádoucí účinek	67 %	55 %
Lokální	60 %	49 %
Systémový	38 %	26 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	2 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	11 %	9 %

Údaje u dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let naznačují mírné snížení reaktivity po druhé dávce, a to bez zvýšeného výskytu teploty.

Velmi časté reakce hlášené u dětí a dospívajících ve věku 3 až 17 let:

Bolest, zatvrdnutí a erytém, nevolnost, bolesti hlavy a únava.

Údaje od 81 dětí a adolescentů ve věku 12 až 35 měsíců, kterým byla podána dávka 7,5 µg, ukazují, že během týdne po prvním očkování hlásilo 68 % osob nejméně jeden nežádoucí účinek libovolného typu, 49 % osob uvádělo místní reakce v místě vpichu a 53 % jedinců uvádělo systémové reakce.

Velmi časté reakce hlášené u dětí ve věku 12 až 35 měsíců:

Citlivost, zatvrdnutí a erytém, podráždění, nezvyklý pláč, ospalost, průjem a změny v jídelních návycích.

U 14 % dětí ve věku 12 až 35 měsíců byla hlášena horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). U jednoho dítěte (1 %) byla hlášena horečka $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Klinické studie s modelovou vakcínou proti kmeni H5N1

Klinická studie byla provedena u vakcíny H5N1 v kombinaci s adjuvans MF59C.1 u 471 dětí ve věku od 6 měsíců do 17 let. Byly podávány dvě dávky vakcíny obsahující H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) v dávce 7,5 mikrogramů hemagglutininu [HA]/dávku s adjuvans MF59C.1 s odstupem tří týdnů. Byl také hodnocen účinek podání posilovací dávky 12 měsíců po druhé dávce.

Byla sledována lokální a systémová reaktogenita v průběhu jednoho týdne po podání vakcíny. Lokální reakce byly častější při následném podávání po první dávce a to v jakémkoli věku.

Většina systémových reakcí se objevila během prvních tří dní po vakcinaci a tyto reakce byly přechodné a mírné.

V těchto věkových skupinách byla frekvence reakcí na dávku vyšší než u reakcí hlášených u dospělých a starších osob. Byla také pozorována vyšší četnost výskytu horečky $> 39^{\circ}\text{C}$.

Systémové nežádoucí účinky na podanou dávku hlášené jako velmi časté ve věkové skupině od 6 měsíců do 35 měsíců zahrnovaly podrážděnost, neobvyklý pláč, ospalost, průjem a změnu stravovacích návyků. Mezi velmi časté systémové účinky u dětí patřily bolest hlavy a únava.

U dospívajících byly velmi častými účinky neklid, myalgie, bolest hlavy, únava, pocení, nevolnost a třes.

Výskyt žádoucích a nežádoucích účinků u subjektů je uveden níže:

	1. injekce	2. injekce
Batolata (6-35 měsíců)	N = 145	N = 138
Lokální	47 %	46 %
Systémové	59 %	51 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	54 %	49 %
Děti (3-8 roků)	N = 96	N = 93
Lokální	66 %	58 %
Systémové	32 %	33 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	36 %	31 %
Dospívající (9-17 roků)	N = 93	N = 91
Lokální	81 %	70 %
Systémové	69 %	52 %
Horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / $\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Jakýkoli jiný nežádoucí účinek	30 %	27 %

- Postmarketingové sledování

Focetria (H1N1)

Vedle nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických zkouškách byly zaznamenaný během postmarketingových zkušeností s přípravkem Focetria H1N1 následující:

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie.

Srdeční poruchy

Palpitace, tachykardie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Astenie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Svalová slabost, bolest končetin.

Respirační poruchy

Kašel.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Celkové kožní reakce včetně svědění, kopřivky nebo nespecifické vyrážky; angioedém.

Gastrointestinální poruchy

Poruchy trávicího traktu, jako je nevolnost, zvracení, bolest břicha a průjem.

Poruchy nervového systému

Bolesti hlavy, závratě, ospalost, synkopa. Neurologické poruchy, jako je neuralgie, mravenčení, křeče a neuritida.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce, anafylaxe včetně dušnosti, bronchospasmus, laryngeální edém ve vzácných případech vedoucí k šoku.

Kromě nežádoucích účinků hlášených v rámci postmarketingového sledování po podání sezónní trivalentní vakcíny u všech věkových skupin a po podání sezónní trivalentní vakcíny s adjuvans MF59, která měla podobné složení jako Focetria (povrchový antigen, inaktivovaný, s adjuvans MF59C.1), která byla schválena pro použití u starších osob nad 65 let věku, byly zaznamenány:

Vzácné:

Přechodná trombocytopenie.

Velmi vzácné:

Vaskulitida s přechodným renálním postižením a exsudativní erythema multiforme. Neurologické poruchy, například encefalomyelitida a Guillain-Barrého syndrom.

Thiomersal:

Tento léčivý přípravek obsahuje jako konzervační prostředek thiomersal (organická sloučenina rtuti) a může proto dojít k alergickým reakcím (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcína proti chřipce, ATC kód J07BB02

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli případné nové informace týkající se tohoto přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Modelové vakcíny obsahují chřipkové antigeny jiné, než mají v současnosti běžné chřipkové viry. Tyto antigeny lze považovat za nové, a simulují tak situaci, kdy je cílová populace pro očkování imunologicky naivní. Data získaná pomocí modelových vakcín usnadní realizaci vakcinační strategie, která bude pravděpodobně použita pro pandemickou vakcínu: údaje o klinické imunogenitě, bezpečnosti a reaktogenitě získané touto formou jsou relevantní pro pandemické vakcíny.

Klinické studie s přípravkem Focetria (H1N1) v současnosti přinesly:

Dostupné množství údajů o bezpečnosti a imunogenitě získaných po podání jedné nebo dvou dávek přípravku Focetria (H1N1) zdravým dětem a adolescentům ve věku 3-17 let a zdravým dospělým včetně starších pacientů.

Klinické studie, kde byla verze přípravku Focetria obsahující HA a odvozená z kmene

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) podána v 1. a 22. den, poskytly:

Údaje o bezpečnosti a imunogenitě u zdravých dětí a adolescentů ve věku 6 měsíců až 17 let a u dospělých, včetně starších pacientů.

Imunitní odpověď na přípravek Focetria (H1N1)

- Studie u dospělých a starších osob

Výsledky imunogenity se dvěma dávkami 7,5 µg pandemické vakcíny Focetria (H1N1) z probíhající klinické studie prováděné u dospělých a starších osob jsou ukázány níže.

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti A/H1N1 u dospělých a starších osob, měřeno testem HI byly po podání 7,5 µg přípravku Focetria následující:

	Dospělí (18-60 let)			
Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce (22. den)		21 dnů po 2. dávce (43 den)	
	Celkem N = 120	Séronegativita před podáním vakcíny N = 46	Celkem N = 120	Séronegativita před podáním vakcíny N=46
Míra séroprotektce (95% interval spol.)	96 % (91-99)	98 % (88-100)	100 % (97-100)	100 % (92-100)
GMR (95% interval spol.)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Sérokonverze nebo významné zvýšení (95% interval spol.)	88 % (81-93)	98 % (88-100)	95 % (89-98)	100 % (92-100)

* měřeno testem HI

** poměry geometrických průměrů HI

	Starší osoby (> 60 let)			
Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce (22. den)		21 dnů po 2. dávce (43 den)	
	Total N=117	Séronegativita před podáním vakcíny N = 25	Celkem N=117	Séronegativita před podáním vakcíny N = 25
Míra séroprotektce (95% interval spol.)	73 % (64-80)	60 % (39-79)	88 % (81-93)	84 % (64-95)

GMR (95% interval spol.)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Sérokonverze nebo významné zvýšení (95% interval spol.)	43 % (34-52)	60 % (39-79)	62 % (53-71)	84 % (64-95)

- Studie u dětí

Míra séroprotektce*, sérokonverze* a faktor sérokonverze ** pro protilátky anti-HA proti H1N1 u dětí a adolescentů ve věku 9 až 17 let, zjištěné stanovením HI po podání 7,5 µg přípravku Focetria byly následující:

	Děti a dospívající (9-17 let)			
Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce (22. den)		21 dnů po 2. dávce (43 den)	
	Celkem N = 88	Séronegativita před podáním vakcíny N = 51	Celkem N = 88	Séronegativita před podáním vakcíny N = 51
Míra séroprotektce (95% interval spol.)	97 % (90-99)	94 % (84-99)	99 % (94-100)	98 % (90-100)
GMR (95% interval spol.)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Sérokonverze nebo významné zvýšení (95% interval spol.)	94 % (87-98)	94 % (84-99)	94 % (87-98)	98 % (90-100)

* měřeno stanovením HI

** poměry geometrického průměru HI

^ Další údaje budou dostupné ze stejné studie.

Údaje o odpovědi na druhou dávku podanou po třítýdenním intervalu ukázaly zvýšení celkové GMT ze 793 na 1 065 (N = 88) a zvýšení GMT z 522 na 870 u dětí, které vykazovaly séronegativitu při vstupu do studie (N = 51).

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 u dětí ve věku 3 až 8 let podle testu HI po podání 7,5 µg přípravku Focetria byly následující:

	Děti (3-8 let)			
Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce (22. den)		21 dnů po 2. dávce (43 den)	
	Celkem N=70	Séronegativita před podáním vakcíny N=48	Celkem N=70	Séronegativita před podáním vakcíny N=48
Míra séroprotektce (95% interval spol.)	100 % (95-100)	100 % (93-100)	100 % (95-100)	100 % (93-100)
GMR (95% interval spol.)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Sérokonverze nebo významné zvýšení (95% interval spol.)	99 % (92-100)	100 % (93-100)	99 % (92-100)	100 % (93-100)

Údaje o odpovědích na druhou dávku podanou po třítýdenním intervalu ukázaly zvýšení celkové GMT z 319 na 702 (N = 70) a zvýšení GMT z 247 na 726 u dětí, které vykazovaly séronegativitu při vstupu do studie (N = 48).

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 u dětí ve věku 12 až 35 měsíců podle testu HI po podání 7,5 µg přípravku Focetria byly následující:

Protilátka anti-HA	Děti (12-35 měsíců)	
	Celkem N = 80	Séronegativita před podáním vakcíny N = 53
Míra séroprotekce (22. den)	99 % (95% interval spol.: 93-100)	100 % (95% interval spol.: 93-100)
GMR (22. den až 1. den)	29 (95% interval spol.: 17-50)	47 (95% interval spol.: 30-75)
Sérokonverze nebo výrazné zvýšení (22. den)	96 % (95% interval spol.: 89-99)	100 % (95% interval spol.: 93-100)

Omezené dostupné údaje o odezvách na druhou dávku podanou po třítýdenním intervalu ukázaly zvýšení celkové GMT z 333 na 976 (N = 871) a zvýšení GMT z 237 na 776 u dětí, které vykazovaly séronegativitu při vstupu do studie (N = 46)

Imunitní odpověď na modelovou vakcínu H5N1:

- Studie u dospělých a starších osob

Byla realizována klinická studie s vakcínou H5N1 (s adjuvans MF59C.1) u 486 zdravých dospělých dobrovolníků. Provedeny byly dvě vakcinace vakcínou obsahující H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg hemagglutininu [HA]/dávku) s adjuvans MF59C.1 v intervalu 3 týdnů.

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u dospělých osob, měřeno testem SRH, byly následující:

Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotekce	41 % (95% interval spol.: 33-49)	86 % (95% interval spol.: 79-91)
Míra sérokonverze	39 % (95% interval spol.: 31-47)	85 % (95% interval spol.: 79-91)
Faktor sérokonverze	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u osob starších 60 let, měřeno SRH zkouškou, byly následující:

Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotekce	53 % (95% interval spol.: 42-64)	81 % (95% interval spol.: 71-89)
Míra sérokonverze	45 % (95% interval spol.: 34-56)	71 % (95% interval spol.: 60-81)
Faktor sérokonverze	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

Omezené údaje o persistenci protilátek u starších osob imunizovaných modelovou (mock-up) vakcínou H5N1 ukázaly, že až 50% subjektů vykazovalo séroprotekcí po šesti měsících.

Zkřížená reaktivita vysoce patogenních variant kmene A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) u subjektů ve věku 18 let a starších.

U kmene chřipky A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23; kmen 2.2) s HI, SRH a MN a u kmene chřipky A/H5N1/Indonesia (kmen 2.1) s HI a MN byly provedeny analýzy imunogenicity u sér získaných 3 týdny po druhé vakcinaci (43. den) a 3 týdny po posilovací vakcinaci (223. den).

U obou věkových skupin se odpovědi na heterologní kmeny vysoce zvýšily po posilovací vakcinaci s modelovou vakcínou u všech použitých analýz.

- Studie u dětí

Byla provedena klinická studie s vakcínou H5N1 v kombinaci s adjuvans MF95C.1 u 471 dětí ve věku od 6 měsíců do 17 let. S odstupem tří týdnů byly podány dvě dávky vakcíny obsahující H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) v dávce 7,5 mikrogramů hemagglutininu [HA]/dávku s adjuvans MF59C.1.

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u batolat ve věku od 6 do 35 měsíců podle SRH testu byla následující:

Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotektce	47 % (interval spol.: 38-55)	100 % (interval spol.: 97-100)
Míra sérokonverze	44 % (interval spol.: 36-53)	98 % (interval spol.: 95-100)
Faktor sérokonverze	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u dětí ve věku od 3 do 8 let podle SRH testu byla následující:

Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotektce	54 % (interval spol.: 44-65)	100 % (interval spol.: 96-100)
Míra sérokonverze	56 % (interval spol.: 45-66)	100 % (interval spol.: 96-100)
Faktor sérokonverze	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze* a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u dospívajících ve věku od 9 do 17 let podle SRH testu byla následující:

Protilátka anti-HA	21 dnů po 1. dávce	21 dnů po 2. dávce
Míra séroprotektce	59 % (interval spol.: 48-69)	100 % (interval spol.: 96-100)
Míra sérokonverze	57 % (interval spol.: 46-67)	99 % (interval spol.: 94-100)
Faktor sérokonverze	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* měřeno SRH zkouškou $\geq 25 \text{ mm}^2$

** poměry geometrického průměru SRH

- Podpůrné studie

U dvoudávkových studií dostávalo 78 dospělých osob modelovou vakcínu (H5N3 nebo H9N2) s adjuvans. Dvě dávky vakcíny s kmenem H5N5 (A/Duck/Singapore/97) byly podány ve 3 různých dávkách (7,5; 15 a 30 μg HA/dávku) s odstupem tří týdnů.

Vzorky séra byly testovány porovnáním s původním H5N3 a také řadou izolátů H5N1.

Sérologická odezva získaná zkouškami SRH ukázala, že 100 % osob dosáhlo séroprotekce a 100% sérokonverze po dvou injekcích 7,5 µg. Také se zjistilo, že vakcína s adjuvans vyvolala protilátky, které zkříženým způsobem chránily proti kmenům H5N1, izolovaným v letech 2003 a 2004, které vykazují určitý antigenový posun v porovnání s původními kmeny.

Dvě dávky vakcíny, obsahující kmen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) byly podány ve 4 různých dávkách (3,75; 7,5; 15 a 30 µg HA/dávku) v intervalu čtyř týdnů. Sérologické odezvy, získané testy hemaglutinační inibice (HI), ukázaly, že 92% osob dosáhlo séroprotekce a 75% sérokonverze po dvou injekcích 7,5 µg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané s modelovou vakcínou (vakcína H5N1 s adjuvans MF59C.1) a se sezónní vakcínou obsahující adjuvans MF59C.1 na základě konvenčních farmakologických studií účinnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Dihydrát chloridu vápenatého
Citronan sodný
Kyselina citronová
Thiomersal
Voda na injekci.

Informace o adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

5,0 ml v desetidávkových injekčních lahvičkách (sklo typu I) se zátkou (halobutylová pryž). Balení po 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jemně protřepejte vícedávkovou lahvičku vždy před odebráním dávky (0,5 ml) vakcíny do stříkačky. Vakcína by měla před podáním dosáhnout pokojové teploty.

Ačkoli přípravek Focetria ve vícedávkových lahvičkách obsahuje ochranný prostředek, který inhibuje bakteriální růst, je uživatel zodpovědný za minimalizaci rizika kontaminace vícedávkové lahvičky během odběru každé dávky.

Na štítek lahvičky запиšte datum a čas odebrání první dávky.

Vícedávkovou lahvičku uchovávejte mezi jednotlivými použitími při doporučených podmínkách uchovávání při teplotě od 2 °C do 8 °C. Vícedávková lahvička by měla být spotřebována do 24 hodin po prvním odebrání.

Předběžné údaje, které jsou k dispozici, ukazují, že vícedávkové lahvičky lze používat maximálně až 72 hodin po prvním odebrání, ačkoli taková prodloužená doba uchovávání by neměla být upřednostňovanou možností.

Všechna nepoužitá vakcína nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/385/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2. květen 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2010

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.