

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Foclivia injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti pandemické chřipce (H5N1) (inaktivovaný povrchový antigen, s adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogramů**
v dávce 0,5 ml

* pomnožený v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže

** vyjádřeno v mikrogramech hemagglutininu.

Adjuvans MF59C.1 obsahuje:

Skvalen	9,75 miligramů
Polysorbát 80	1,175 miligramů
Sorbitan-trioleát	1,175 miligramů
Dihydrát natrium-citrátu	0,66 miligramů
Kyselina citronová	0,04 miligramů

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

Přípravek Foclivia může obsahovat stopová rezidua vaječných a kuřecích proteinů, vaječný protein, kanamycin-sulfát, neomycin-sulfát, formaldehyd, hydrokortison a cetrimonium-bromid, které se používají během výrobního procesu (viz bod 4.3).

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.
Přípravek Foclivia používejte v souladu s oficiálními pokyny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci ve věku 6 měsíců a starší: podávejte dvě dávky (po 0,5 ml) s odstupem alespoň 3 týdnů.

O třetí (posilovací) dávce podávané 6 měsíců po první dávce jsou dostupné pouze omezené údaje (viz bod 4.8 a 5.1).

Pediatrická populace

Pro děti ve věku do 6 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Vakcína se podává jako intramuskulární injekce, nejlépe v předozadním směru do stehna u kojenců nebo do oblasti deltového svalu horní části paže u starších jedinců.

4.3 Kontraindikace

Anamnéza anafylaktické (tj. život ohrožující) reakce na jakoukoli složku tohoto přípravku či stopová rezidua (vajec, kuřecích proteinů, vaječného proteinu, kanamycin-sulfátu, neomycin-sulfátu, formaldehydu, hydrokortisonu a cetrimonium-bromidu) v této vakcíně. Při pandemii však může být vhodné tuto vakcínu přesto podat osobám s anamnézou anafylaxe jak uvedeno výše za předpokladu, že jsou v případě potřeby okamžitě dostupné resuscitační prostředky. Viz bod. 4.4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Postupujte opatrně, pokud vakcínu podáváte osobám se známou hypersenzitivitou na léčivou látku, na jakoukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 a rezidua (vajec, kuřecích proteinů, vaječného proteinu, kanamycin-sulfátu, neomycin-sulfátu, formaldehydu, hydrokortisonu a cetrimonium-bromidu).

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 horečnatým onemocněním, dokud horečka neustoupí.

Imunokompromitovaní jedinci

Imunokompromitovaní jedinci, ať už z důvodu užívání imunosupresivní terapie, genetické vady, infekce HIV nebo jiných příčin, mohou vykazovat sníženou imunitní odpověď na aktivní imunizaci.

Vakcína nesmí být v žádném případě podávána intravaskulárně nebo intradermálně.

Pro subkutánní cestu podávání vakcíny Foclivia nejsou k dispozici žádné údaje. Zdravotníci pracovníci musí vyhodnotit prospěch a možná rizika při podání vakcíny osobám s trombocytopenií nebo s poruchami krvácení, které představují kontraindikaci pro intramuskulární aplikaci, pokud možný prospěch nepřeváží riziko krvácení.

Ochrana proti chřipce

Neexistuje korelát ochrany vytvořený pro chřipku typu A (H5N1).

Protektivní imunitní odpověď nemusí být vyvolána u všech očkovaných osob.

Byl pozorován určitý stupeň zkřížené imunity proti virům H5N1 odlišných variant od varianty kmene ve vakcíně. Nicméně stupeň ochrany, který může být vyvolán vůči kmenům H5N1 jiných variant není znám (viz bod 5.1).

Vzájemnou zaměnitelnost vakcíny Foclivia s jinými monovalentními vakcínami proti viru H5N1 nelze podložit žádnými údaji o bezpečnosti, imunogenitě ani účinnosti.

Přestože o používání přípravku Foclivia nejsou k dispozici žádné údaje, byly zaznamenány případy křečí, jak horečnatých, tak i bez horečky, u subjektů vakcinovaných přípravkem Focetria, pandemickou vakcínou proti viru H1N1 s adjuvans MF59.1 podobnou přípravku Foclivia.

Většina případů febrilních křečí se vyskytla u pediatrických subjektů. Některé případy byly pozorovány u subjektů s epilepsií. Proto by měla být subjektům trpícím epilepsií věnována zvláštní

pozornost a lékař by měl subjekty (nebo jejich rodiče) informovat o možnosti výskytu křečí (viz bod 4.8).

Po vakcinaci, nebo dokonce i před ní, může dojít k synkopě (subjekt může upadnout do bezvědomí) jakožto psychogenní reakci na injekci jehlou. Toto může být doprovázeno několika neurologickými příznaky jako přechodná porucha zraku, parestezie a tonické klonické pohyby končetin při znovunabytí vědomí. Je důležité dodržovat příslušné postupy a bezpečnostní opatření, aby se předešlo poranění, ke kterému může při ztrátě vědomí dojít.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Draslík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Foclivia lze současně podávat se sezónními vakcínami proti chřipce bez adjuvans a imunizace se má provádět do protilehlých končetin.

Neexistují žádné údaje o současném podávání přípravku Foclivia s jinými vakcínami než sezónními vakcínami proti chřipce bez adjuvans. Pokud je zvažováno společné podávání s jinou vakcínou, imunizaci je třeba provést do různých končetin. Pozor, může dojít k intenzivnějšímu projevu nežádoucích reakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Omezené údaje získané u žen, které během klinických hodnocení s vakcínou Foclivia nebo jinými pandemickými vakcínami s adjuvans MF59C.1 otěhotněly, byly nedostačující k informování o rizicích spojených s vakcínou v těhotenství.

Odhaduje se nicméně, že více než 90 000 žen během pandemie H1N1 v roce 2009 bylo očkováno během těhotenství vakcínou Focetria (pandemická vakcína proti viru H1N1 podobná přípravku Foclivia), který obsahuje stejné množství MF59C.1 jako přípravek Foclivia. Spontánně hlášené nežádoucí příhody od uvedení přípravku na trh ani intervenční studie neodhalily přímé ani nepřímé účinky přípravku Focetria na těhotenství. Rovněž ani dvě velké observační studie, které měly za úkol stanovit bezpečnost použití přípravku Focetria v těhotenství, nezjistily žádný nárůst případů gestačního diabetu, preeklampsie, potratů, porodu mrtvého plodu, nízké porodní hmotnosti, nezralosti, úmrtí novorozenců ani vrozených malformací mezi téměř 10 000 vakcinovanými těhotnými ženami a jejich potomky v porovnání s nevakcinovanými kontrolami.

Poskytovatelé zdravotní péče musí zvážit všechny výhody a potenciální rizika spojená s podáním přípravku Foclivia těhotným ženám a brát do úvahy oficiální doporučení.

Kojení

K použití přípravku Foclivia během kojení nejsou k dispozici žádné údaje. Před podáním vakcíny Foclivia je třeba zvážit možný prospěch pro matku a riziko pro kojenče.

Fertilita

Údaje týkající se fertility u lidí nejsou k dispozici. Studie na samicích králíků nenaznačují reprodukční ani vývojovou toxicitu vakcíny Foclivia (viz bod 5.3). Samčí fertilita u zvířat nebyla hodnocena.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Foclivia nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4.8 však mohou mít dočasný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny H5N1 kombinované s adjuvans MF59C.1 (7,5 nebo 15 mikrogramů hemagglutininu, HA) obsahující buď kmen A/turkey/Turkey/1/2005, nebo A/Vietnam/1194/2004 byla vyhodnocena v devíti klinických studiích u zdravých dospělých s účastí 5 055 dospělých, starších subjektů a dětí. Studií se zúčastnilo 4 041 dospělých subjektů ve věku od 18 let do 60 let a 540 starších subjektů ve věku 61 let a více. V pediatrické populaci bylo 214 subjektů ve věku 6 měsíců až 35 měsíců, 167 subjektů ve věku 3 roky až 8 let a 93 subjektů ve věku 9 let až 17 let.

Celkový bezpečnostní profil byl podobný u dospělé, starší i pediatrické populace.

Klinické studie u 383 subjektů, kterým byla podávána adjuvovaná vakcína MF59C.1 s kmenem H1N1, H5N3 nebo H9N2, vykazovaly podobný bezpečnostní profil jako byl pozorovaný ve studiích s H5N1.

Bez ohledu na dávku antigenu, podtyp antigenu nebo věkovou skupinu byla většina lokálních a systémových nežádoucích účinků po podání vakcíny krátkodobá, s nástupem blízkým době očkování a tyto účinky byly mírné nebo střední závažnosti. Ve všech studiích se projevoval obecný trend k poklesu hlášení lokálních nežádoucích účinků po druhé dávce očkování v porovnání s první.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

U dospělých ve věku 18 let až 60 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) bolest v místě injekce (59 %), myalgie (34 %), bolest hlavy (26 %), zarudnutí v místě injekce (24 %), únava (24 %), indurace v místě injekce (21 %), zduření v místě injekce (15 %), zimnice (13 %) a malátnost (13 %).

U starších subjektů (≥ 61 let) byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky bolest v místě injekce (35 %), myalgie (24 %), zarudnutí v místě injekce (17 %), bolest hlavy (16 %), zimnice (12 %), únava (10 %) a malátnost (10 %).

U dětí a dospívajících ve věku 3 roky až 17 let byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky bolest v místě injekce (95 %), bolest hlavy (61 %), myalgie (60 %), únava (41 %), zarudnutí v místě injekce (60 %), indurace v místě injekce (34 %), zduření v místě injekce (34 %), malátnost (32 %), nauzea (25 %), pocení (18 %), zimnice (19 %), průjem (18 %) a ekchymóza v místě injekce (16 %).

U kojenců a dětí ve věku 6 měsíců až 35 měsíců byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky zarudnutí v místě injekce (62 %), podrážděnost (57 %), citlivost (55 %), neobvyklý pláč (48 %), ospalost (45 %), indurace v místě injekce (38 %), zduření v místě injekce (37 %), změna stravovacích návyků (36 %), průjem (34 %), horečka (27 %), ekchymóza v místě injekce (19 %), zvracení (10 %), pocení (10 %) a neobvyklé pocení (10 %).

Výskyt očekávaných a neočekávaných nežádoucích účinků nahlášených po jakýchkoliv vakcinačních dávkách (tj. první, druhé nebo posilovací dávce) napříč věkovými kategoriemi subjektů se uvádí podle následující frekvence MedDRA a třídy orgánového systému:

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třídy systémových orgánů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Změna stravovacích návyků ¹	Ztráta chuti k jídlu		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ³ , průjem ³ , zvracení ³			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pocení ³ , neobvyklé pocení ¹		Urtikárie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Artralgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zduření v místě injekce, bolest v místě injekce, citlivost v místě injekce ¹ , indurace v místě injekce, zarudnutí v místě injekce, ekchymóza v místě injekce ³ , únava, zimnice/třes, malátnost, ospalost ¹ , podrážděnost ¹ , neobvyklý pláč ¹ , horečka ⁴	Hemoragie v místě injekce		

¹ Hlášeno pouze u pediatrických subjektů ve věku 6-35 měsíců

² Hlášeno jako Časté u dospělých (18-60 let) a starších pacientů (≥ 61 let)

³ Hlášeno jako Velmi časté pouze u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 8 let. Hlášeno jako Časté u dospívajících a dospělých ve věku 9-60 let a Méně časté u starších pacientů (≥ 61 let).

Většina těchto reakcí obvykle vymizí do 3 dní bez léčby.

Klinické studie u zvláštních populací

Nežádoucí účinky u zvláštních populací byly hodnoceny ve dvou klinických studiích, V87_25 a V87_26 zahrnujících dospělé (18–60 let) a starší pacienty (≥ 61 let), kteří byli buď zdraví, nebo se základním onemocněním nebo s imunosupresivními onemocněními.

Ve studiích V87_25 a V87_26 byla bezpečnost H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u zdravých pacientů ve shodě se stávajícími údaji o bezpečnosti z předchozích klinických studií. U pacientů s poruchou

imunity ve věku 18 až 60 let však došlo k mírně vyšší míře výskytu nauzey (13,0 %). Navíc byly hlášeny vyšší míry výskytu artralgie (až 23,3 %) jak u pacientů s poruchou imunity, tak se základním onemocněním.

Následující vyvolané nežádoucí účinky byly dodatečně shromažďovány v těchto dvou studiích a hlášeny v následujících frekvencích u všech hodnocených pacientů, kteří dostávali **H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005** bez ohledu na jejich zdravotní stav: průjem (až 11,9 %), ztráta chuti k jídlu (až 10,9 %) a zvracení (až 1,7 %). V obou studiích pacienti se základním onemocněním a imunosupresivními onemocněními udávali vyšší frekvence průjmu, ztráty chuti k jídlu a zvracení v porovnání se zdravými subjekty (bez ohledu na věk).

Sledování po uvedení na trh

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Foclivia po jeho uvedení na trh.

U přípravku H1N1v (registrovaného pro použití od 6 měsíců věku během pandemie chřipky v roce 2009 a obsahujícího stejné adjuvans MF59 a vyráběného stejným postupem jako přípravek Foclivia) byly kromě nežádoucích účinků získaných z klinických studií hlášeny ze sledování po uvedení na trh následující nežádoucí účinky.

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce, anafylaxe včetně dyspnoe, bronchospasmu, laryngeálního edému, které vedou ve vzácných případech k šoku.

Poruchy nervového systému

Bolest hlavy, závrať, somnolence, synkopa, presynkopa, neuralgie, parestezie, záchvaty křečí a neuritida.

Srdeční poruchy

Palpitace, tachykardie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Kašel.

Gastrointestinální poruchy

Bolest břicha.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Celkové kožní reakce včetně svědění, nespecifické vyrážky, angioedému.

Poruchy svalové a pojivové tkáně

Svalová slabost, bolest končetin.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Astenie.

Další nežádoucí účinky hlášené v rámci postmarketingového sledování u sezónních trivalentních vakcín bez adjuvans ve všech věkových skupinách a sezónní trivalentní vakcíny proti chřipce s dílčím jednotkovým adjuvans MF59C.1., schválena pro použití u starších osob věku 65 let a starších

Poruchy krve a lymfatického systému

Trombocytopenie (v některých případech počet krevních destiček snížený pod 5 000/mm³, reverzibilní).

Poruchy nervového systému

Neurologické poruchy, například encefalomyelitida a syndrom Guillainův-Barrého.

Cévní poruchy

Vaskulitida, která může být spojena s dočasným postižením ledvin.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Erythema multiforme.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Rozsáhlé zduření injikované končetiny trvající déle než jeden týden, reakce podobná celulitidě v místě injekce (některé případy zduření, bolest a zarudnutí větší než 10 cm a trvající déle než 1 týden).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcína proti chřipce, ATC kód J07BB02

Klinická účinnost a bezpečnost

Pandemické modelové vakcíny obsahují jiné chřipkové antigeny, 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 pandemických modelových vakcín usnadní realizaci vakcinační strategie, která bude pravděpodobně použita pro pandemickou vakcínu: údaje o klinické účinnosti a bezpečnosti získané touto formou jsou relevantní pro pandemické modelové vakcíny.

Imunitní odpověď na vakcínu proti viru H5N1 kombinovanou s adjuvans MF59C.1 obsahujícím kmen A/Vietnam/1194/2004 nebo A/turkey/Turkey/1/2005.

Dospělí (18 až 60 let)

Byla provedena jedna klinická studie fáze II (V87P1) adjuvované vakcíny proti viru H5N1 MF59C.1 obsahující kmen A/Vietnam/1194/2004 u 312 zdravých dospělých. Celkem 156 osobám byly podány v odstupu tří týdnů dvě dávky vakcíny obsahující 7,5 mikrogramů hemagglutininu (HA) na dávku. Imunogenita byla hodnocena u 149 subjektů.

Do klinické studie fáze III (V87P13) bylo zařazeno 2 693 dospělých subjektů, kdy 2 566 byly v odstupu tří týdnů podány dvě dávky adjuvované vakcíny obsahující virus H5N1.MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogramů HA na dávku. Imunogenita byla posuzována v dílčí skupině souboru subjektů (n = 197).

V třetí klinické studii (V87P11) dostalo 194 subjektů v rozmezí tří týdnů dvě dávky adjuvované vakcíny proti viru H5N1.MF59C.1 A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogramů HA/dávka. Imunogenita pak byla ověřována u 182 subjektů.

Jednoduchou radiální hemolýzou (SRH) byly u dospělých zjištěny tyto hodnoty míry séroprotektce*, míry sérokonverze** a sérokonverzního faktoru*** u protilátky proti HA viru H5N1 A/Vietnam/1194/2004 a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005:

Protilátky proti HA (jednoduchá radiální hemolýza)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dnů po 2. dávce n = 182
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)***	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Protilátky proti HA (jednoduchá radiální hemolýza)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 128	
Výchozí stav v séru	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	
Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	

* Séroprotektce: plocha SRH ≥ 25 mm²

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH ≥ 25 mm² u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH ≤ 4 mm²), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH > 4 mm²)

*** poměry geometrických průměrů (GMR) v jednoduché radiální hemolýze

Z výsledků mikroneutralizace (MN) proti viru A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 a V87P13) vyplývá, že se míra séroprotektce a sérokonverze pohybuje od 67 % (60–74) do 85 % (78–90), resp. od 65 % (58–72) do 83 % (77–89). Imunitní odpověď na očkování měřená mikroneutralizační analýzou odpovídá výsledkům zjištěným při jednoduché radiální hemolýze.

Výsledky testu MN proti homolognímu kmenu A/turkey/Turkey/1/2005 v klinické studii V87P11 ukazují míru séroprotektce a sérokonverze v rozsahu 85 % (79–90), resp. 93 % (89–96). Imunitní odpověď na očkování vyhodnocená testem MN odpovídá výsledkům získaným testem SRH.

Přetrvávání protilátek po primárním očkování bylo u zkoumaného souboru zkoumáno analýzou inhibice hemaglutinace (HI), jednoduchou radiální hemolýzou a mikroneutralizační analýzou. V porovnání s hladinami protilátek dosaženými ve 43. dni po absolvování primárního očkovacího schématu poklesl počet protilátek 202. den z předchozích hodnot o 1/5 až o 1/2.

Starší osoby (> 61 let)

V případě osob ve věku 61 let a starších (s malým počtem osob starších 70 let, n = 123) byly míra séroprotektce*, míra sérokonverze** a sérokonverzní faktor*** u protilátek proti HA adjuvované

vakcíny proti viru H5N1MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 a A/turkey/Turkey/1/2005) zkoumány jednoduchou radiální hemolýzou ve dvou klinických studiích s těmito výsledky:

Protilátka anti-HA (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dnů po 2. dávce n = 132 ^c
Míra séroprotekce (95% int. spol.)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Protilátky proti HA (jednoduchá radiální hemolýza)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 143
Výchozí stav v séru	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Míra séroprotekce (95% int. spol.)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

^a Věk 62–88 let; ^b Věk 61–68 let; ^c Věk 61–89 let

* Séroprotekce: plocha SRH ≥ 25 mm²

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH ≥ 25 mm² u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH ≤ 4 mm²), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH > 4 mm²)

*** GMR SRH

Z výsledků mikroneutralizace (MN) proti viru A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 a V87P13) vyplývá, že se míra séroprotekce a sérokonverze pohybuje od 57 % (50-64) do 79 % (68-87), resp. od 55 % (48-62) do 58 % (47-69). Výsledky mikroneutralizace prokázaly v souboru starších účastníků studií podobně jako výsledky jednoduché radiální hemolýzy silnou imunitní odpověď po absolvování primárních režimů očkování.

Výsledky testu MN proti homolognímu kmenu A/turkey/Turkey/1/2005 v klinické studii V87P11 ukazují míru séroprotekce a sérokonverze v rozsahu 68 % (59-75), resp. 81 % (74-87). Imunitní odpověď na očkování vyhodnocená testem MN je podobná jako výsledky získané testem SRH.

Přetrvávání protilátek po primárním očkování bylo v tomto souboru zkoumáno analýzou inhibice hemaglutinace, jednoduchou radiální hemolýzou a mikroneutralizační analýzou a bylo zjištěno, že jejich počet ve 202. dni klesl oproti 43. dnu po absolvování primárního režimu očkování z 1/2 na 1/5 hodnoty naměřené po očkování. Séroprotekce po šesti měsících byla zjištěna až u 50 % (n = 33) starších subjektů ve věku 62 až 88 let imunizovaných adjuvovanou vakcínou proti viru H5N1 MF59C.1 obsahující kmen A/Vietnam/1194/2004 ve studii V87P1.

Třetí (posilovací) dávka vakcíny proti viru H5N1 kombinované s MF59C byla podávána 6 měsíců po primárním očkovacím režimu. V tabulkách jsou uvedeny výsledky jednoduché radiální hemolýzy.

Jednoduchou radiální hemolýzou byly zjištěny tyto hodnoty míry séroprotektce*, míry sérokonverze** a sérokonverzního faktoru*** u protilátky proti HA viru H5N1 A/Vietnam/1194/2004:

	Studie V87P1 Dospělí A/Vietnam/1194/2004 booster po 2. dávce	Studie V87P2 Dospělí A/Vietnam/1194/2004 booster po 2. dávce	Studie V87P1 Starší osoby A/Vietnam/1194/2004 booster po 2. dávce
SRH	n= 71	n= 13	n = 38
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Séroprotektce: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR SRH

- Podpurná data u souboru dospělých a starších osob

Ve studiích dvou dávek obdrželo 80 dospělých osob pandemickou modelovou vakcínu s adjuvans (H5N3 nebo H9N2). Provedeny byly dvě vakcinace proti kmeni H5N3 (A/Duck/Singapore/97) v intervalu 3 týdnů, a to 3 různými dávkami (7,5; 15 a 30 mikrogramů HA/dávku).

Vzorky séra byly testovány proti původnímu kmeni H5N3 a také řadě izolátů kmene H5N1.

Sérologické odpovědi získané z rozboru SRH ukázaly, že po dvou dávkách 7,5 mikrogramů 100 % osob získalo séroprotektci a 100 % sérokonverzi. Rovněž bylo prokázáno, že vakcína s adjuvans indukovala protilátky, které křížově chránily proti kmenům H5N1 izolovaným v letech 2003 a 2004, u nichž už došlo k určitému antigennímu posunu ve srovnání s původními kmeny.

Provedeny byly dvě vakcinace vakcínou obsahující kmen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) v intervalu 4 týdnů, a to ve 4 různých dávkách (3,75; 7,5; 15 a 30 mikrogramů HA/dávku). Sérologické odpovědi získané testem HI ukázaly, že po dvou 7,5 mikrogramů dávkách získalo 92 % osob séroprotektci a 75 % osob sérokonverzi.

Zkřížená reaktivita

Zkřížená imunitní odpověď vyvolaná kmenem H5N1 A/Vietnam/1194/2004 proti kmenům H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a H5N1 A/Indonesia/5/2005

Dospělí (18–60 let)

Po druhé a třetí dávce očkování byla zjištěna určitá heterologní imunitní odpověď proti kmenům A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; klad 2.2.1) a A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1), ukazující zkříženou reaktivitu vakcíny kladu 1 proti kmenům kladu 2.

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze*** pro protilátky anti-HA vůči kmeni H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 po druhé dávce u dospělých osob ve věku od 18 do 60 let, změřené testy SRH a HI, byly následující:

	Protilátka anti-HA	Studie V87P1 A/Vietnam/11 94/2004 21 dnů po 2. dávce n = 70	Studie V87P12 A/Vietnam/119 4/2004 21 dnů po 2. dávce n = 60	Studie V87P3 A/Vietnam/119 4/2004 21 dnů po 2. dávce n = 30	Studie V87P13 A/Vietnam/11 94/2004 21 dnů po 2. dávce n = 197
SRH	Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	70% (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	Neuvádí se ‡	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	Neuvádí se ‡	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		n = 69	n = 60	n = 30	n = 197
HI	Míra séroprotektce (95% int. spol.)°	36% (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)°	Neuvádí se ‡	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)°°	Neuvádí se ‡	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Séroprotektce: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR SRH

‡ Ve V87P1: výchozí stav nebyl testován

° měřeno testem HI ≥ 40

°° GMR HI

Výsledky testu MN pro klinické studie V87P12, V87P3 a V87P13 ve výše uvedené tabulce ukázaly míru séroprotektce a míru sérokonverze proti kmeni A/turkey/Turkey/2005 v rozsahu od 10 % (2-27) do 39 % (32-46) a 10 % (2-27) až 36 % (29-43) ve stejném pořadí. Výsledky testu MN ukázaly GMR proti kmeni A/turkey/Turkey/2005 v rozsahu od 1,59 do 2,95.

Starší osoby (≥ 61 let)

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 H5N1 A/turkey/Turkey/05 po druhé dávce u starších osob ≥ 61 let měřené testem SRH a byly následující:

	Protilátka anti-HA	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 207
SRH	Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	Neuvádí se ***	48 % (41-55)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	Neuvádí se ***	1,74 (1,57-1,94)
		n = 36	n = 208
HI	Míra séroprotektce (95% int. spol.)°	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)°	Neuvádí se ***	19 % (14-25)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)°°	Neuvádí se ***	1,79 (1,56-2,06)

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

- ** poměry geometrických průměrů SRH
 ° měřeno testem HI ≥ 40
 °° poměry geometrických průměrů HI
 *** Ve V87P1: výchozí stav netestován

Výsledky testu MN pro klinické studie ve výše uvedené tabulce ukázaly míru séroprotekce proti kmeni A/turkey/Turkey/05 v rozsahu od 11 % (3-25) (studie V87P1) do 30 % (24-37) (studie V87P13) a míru sérokonverze 25 % (19–31) pro studii V87P13. Výsledky testu MN ve studii V87P13 ukázaly GMR proti kmeni A/turkey/Turkey/05 2,01 (1,78–2,26).

Zkřížená imunitní odpověď vyvolaná kmenem A/turkey/Turkey/1/2005 proti kmenům A/Indonesia/5/2005 a A/Vietnam/1194/2004

Po druhé dávce očkování v klinické studii V87P11 byla zjištěna určitá heterologní imunitní odpověď proti kmenu A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1), což ukazuje na zkříženou reaktivitu vakcíny kladu 2.2.1 proti kmenům kladu 2.1.

Míra séroprotekce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze*** pro protilátky proti HA vůči kmenům H5N1 A/Indonesia/5/2005 a A/Vietnam/1194/2004 po druhé dávce u dospělých osob ve věku od 18 do 60 let a starších osob (≥ 61 let), změřené testy SRH a HI, byly následující:

Protilátka proti HA		Studie V87P11, dospělí (18-60 let) n = 182		Studie V87P11, starší osoby ($>61-89$ let) n = 132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Míra séroprotekce (95% int. spol.)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
HI		n = 194		n = 148	
	Míra séroprotekce (95% int. spol.)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)°	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)°°	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a skutečné věkové rozpětí zařazené populace

* měřeno testem SRH ≥ 25 mm²

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH ≥ 25 mm² u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH ≤ 4 mm²), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH > 4 mm²)

*** poměry geometrického průměru SRH

° měřeno testem HI ≥ 40

°° poměry geometrického průměru HI

Výsledky testu MN pro kmen A/Indonesia/5/2005 ukázaly míru séroprotekce 38 % (31-45) u dospělých (18-60 let) a 14 % (8-20) u starších osob (> 61 let) a míru sérokonverze 58 % (50-65) u dospělých a 30 % (23-38) u starších osob. Hodnota GMR byla 4,67 (3,95-5,56) u dospělých a 2,19 (1,86-2,58) u starších osob.

Výsledky testu MN pro kmen A/Vietnam/1194/2004 ukázaly míru séroprotekce 10 % (6-16) u dospělých (18-60 let) a 6 % (3-11) u starších osob (> 61 let) a míru sérokonverze 19 % (13-25) u dospělých a 7 % (4-13) u starších osob. Hodnota GMR byla 1,86 (1,63-2,12) u dospělých a 1,33 (1,17-1,51) u starších osob.

Dlouhodobá paměť posílení imunity:

Jediné očkování adjuvovanou vakcínou proti viru H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 u subjektů, kterým byly podány v rámci základního očkování před 6 až 8 lety dvě dávky odlišné vakcíny o stejném složení, ale s použitím kmene H5N3 vyvolalo vysokou a prudkou sérologickou odpověď.

Ve fázi I klinického hodnocení (V87P3) obdržely dospělé subjekty ve věku 18 let až 65 let, které obdržely primární vakcinaci před 6 lety až 8 lety dvěma dávkami vakcíny H5N3 vaccine/A/Duck/Singapore/97 s adjuvans MF59, 2 posilovací dávky adjuvované vakcíny H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004. Výsledky SRH po první dávce, které napodobují prepandemické primární očkování plus jednorázovou dávkou heterologní posilovací vakcíny, vykazaly míru séroprotekce a sérokonverze 100 % (74–100) a 18násobné zvýšení plochy SRH (GMR).

Alternativní vakcinační schémata:

V klinické studii vyhodnocující 4 různá vakcinační schémata u 240 subjektů ve věku od 18 do 60 let, u kterých byla druhá dávka podána buď 1, 2, 3 nebo 6 týdnů po první dávce adjuvované vakcíny H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, bylo dosaženo u všech skupin vakcinačního schématu po 3 týdnech od 2. dávky očkování vysokých koncentrací protilátek na základě hodnocení pomocí SRH. Míry séroprotekce SRH se pohybovaly od 86 % do 98 %, míry sérokonverze od 64 % do 90 % a GMR dosahoval 2,92 až 4,57. Hodnota imunitní odpovědi byla nižší u skupiny, které byla podána druhá dávka o jeden týden později a vyšší u skupin s vakcinačním schématem o delším intervalu.

Subjekty se základními nebo imunosupresivními onemocněními:

Imunogenita H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u dospělých (18 až 60 let) a starších pacientů (> 61 let) se základním onemocněním (Studie V87_25) nebo imunosupresivními onemocněními (hlavně pacienti infikovaní virem HIV) (Studie V87_26) v porovnání se zdravými dospělými (18 až 60 let) a staršími osobami (> 61 let) byla hodnocena ve dvou randomizovaných, kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III (sezónní trivalentní vakcína proti chřipce s podjednotkou inaktivovaného adjuvans MF59 schválených u starších osob ve věku 65 let a starších jako komparátoru). V klinickém hodnocení V87_25 a V87_26 bylo starších 70 let 96 a 67 osob. V obou klinických hodnoceních se imunogenita H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 projevila indukcí zvýšení titrů protilátek (HI, SRH a MN) jak po první, tak po druhé dávce.

Geometrický průměr plochy*, míra séroprotekce*, míra sérokonverze* a koeficient sérokonverze** pro protilátku H proti H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 měřená pomocí kvantitativních analýz SRH za 21 dnů po druhé dávce byly následující:

	Studie V87_25			
	Dospělí (20–60 let) ^a	Dospělí (19–60 let) ^a	Starší osoby (61–84 let) ^a	Starší osoby (61–79 let) ^a
Protilátky proti HA (SRH)	Zdravotní stavy n = 140	Zdraví n = 57	Zdravotní stavy n = 143	Zdraví n = 57
Geometrický průměr plochy (95% CI)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)
Míra séroprotekce (95% CI)*	65,00 (56,5–72,9)	89,47 (78,5–96)	58,74 (50,2–66,9)	57,89 (44,1–70,9)
Míra sérokonverze (95% CI)*	72,86 (64,7–80)	98,25 (90,6–99,96)	64,34 (55,9–72,2)	66,67 (52,9–78,6)
Koeficient sérokonceverze (95% CI)**	3,33 (2,94–3,77)	6,58 (5,53–7,83)	2,37 (2,10–2,66)	2,96 (2,41–3,64)
	Studie V87_26			
	Dospělí (20–60 let) ^a	Dospělí (18–59 let) ^a	Starší osoby (61–84 let) ^a	Starší osoby (61–91 let) ^a
Protilátky proti HA (SRH)	Porucha imunity n = 143	Zdraví n = 57	Porucha imunity n = 139	Zdraví n = 62

Geometrický průměr plochy (95% CI)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (18,89–30,26)
Míra séroprotekce (95% CI)*	60,84 (52,3–68,9)	87,72 (76,3–94,9)	58,99 (50,3–67,3)	53,23 (40,1–66)
Míra sérokonverze (95% CI)*	61,54 (53–69,5)	89,47 (78,5–96)	64,75 (56,2–72,7)	56,45 (43,3–69)
Koeficient sérokonverze (95% CI)**	3,16 (2,69–3,73)	7,10 (5,85–8,62)	3,15 (2,70–3,68)	2,83 (2,24–3,58)

^a skutečné věkové rozpětí zařazené populace

* měřeno pomocí kvantitativní analýzy SRH, séroprotekce: plocha SRH ≥ 25 mm²; sérokonverze: plocha SRH ≥ 25 mm² pro subjekty s výchozí plochou SRH ≤ 4 mm² nebo minimálně 50 % zvýšení plochy SRH pro subjekty s plochou > 4 mm².

** poměry geometrických průměrů SRH

Výsledky HI pro dvě klinické studie představily nižší hodnoty než hodnoty hlášené v předchozích studiích. Míry sérokonverze proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 se pohybovaly od 37,50 % do 43,10 % u zdravých dospělých a od 19,18 % do 26,47 % u dospělých s imunosupresivním nebo základním onemocněním v prvním a druhém případě; míry sérokonverze se pohybovaly od 21,43 % do 30,65 % u zdravých starších subjektů a od 24,49 % do 27,86 % u starších subjektů s imunosupresivním nebo základním onemocněním. Podobné trendy byly pozorovány u míry séroprotekce u obou studií.

Výsledky MN proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 vykazovaly míru sérokonverze 66,67 % u zdravých dospělých osob a pohybovaly se od 33,57 % do 54,14 % u zdravých dospělých s imunosupresivním nebo základním onemocněním v prvním a druhém případě; míry sérokonverze se pohybovaly od 24,39 % do 29,03 % u zdravých starších subjektů a od 31,65 % do 39,42 % u starších subjektů s imunosupresivním nebo základním onemocněním. Podobné trendy byly pozorovány u míry séroprotekce u obou studií.

V obou studiích V87_25 a V87_26 naznačují nižší hladiny protilátek (naměřené podle kvantitativních analýz HI, SRH a MN) a snížené míry séroprotekce u dospělých a starších osob (≥ 61 let a starších) se základním onemocněním nebo poruchou imunity, že virus A/turkey/Turkey/1/2005 nemůže vyvolat stejnou úroveň ochrany proti kmenům A/H5N1 při porovnání se zdravými dospělými (viz bod 4.4). Tyto studie poskytly omezené údaje o imunogenitě u subjektů s určitými základními zdravotními problémy (zejména s poruchou funkce ledvin a periferním kardiovaskulárním onemocněním) a imunosupresivními stavy (zejména příjemci transplantátu a pacienti s probíhající léčbou nádorových onemocnění). V těchto klinických studiích byly rovněž naměřeny nižší koncentrace protilátek a snížené míry séroprotekce proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 byly rovněž naměřeny u zdravých starších osob v porovnání se zdravými dospělými osobami, i když předchozí studie prokázaly indukci dostatečných imunogenních odpovědí proti kmenům H5N1 (viz shora uvedené informace o starších pacientech).

Pediatrická populace

Imunogenita aH5N1 u pediatrické populace byla hodnocena ve studiích V87P6 a V87_30.

Byla provedena studie V87P6 vakcíny proti viru H5N1 A/Vietnam/1194/2004 kombinované s adjuvans MF59C.1 se 471 dětmi ve věku od 6 měsíců do 17 let. Byly jim podány dvě dávky vakcíny 7,5 mikrogramů v odstupu tří týdnů a třetí dávka 12 měsíců po první dávce. Po třech týdnech od druhé dávky (43. den) vykazovaly všechny věkové skupiny (tj. 6 až 35 měsíců, 3 až 8 let a 9 až 17 let)

vysokou hladinu protilátek proti viru A/Vietnam/1194/2004, stanovenou jednoduchou radiální hemolýzou a analýzou inhibice hemaglutinace. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce*.

		Děti (6 až 35 měsíců)	Děti (3 až 8 let)	Dospívající (9 až 17 let)
		n = 134	n = 91	n = 89
Inhibice hemaglutinace (HI)	Míra séroprotekce (95% int. spol.) * 43. den	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.) ** 43. den	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.) *** 43. den oproti 1. dni	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
Jednoduchá radiální hemolýza (SRH)		n = 133	n = 91	n = 90
	Míra séroprotekce (95% int. spol.) ° 43. den	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.) °° 43. den	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.) °°° 43. den oproti 1. dni	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)

* Séroprotekce definovaná jako titr HI $\geq 1:40$

** Sérokonverze definovaná jako nedetekovatelný titr $\geq 1:40$ nebo čtyřnásobné zvýšení titru oproti detekovatelnému titru 1. den.

*** Geometrické průměrné poměry HI

° Séroprotekce: Plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Sérokonverze definovaná jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly na počátku séronegativní (plocha SRH 1. dne $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo významné (alespoň 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly na počátku séropozitivní (plocha SRH 1. dne $> 4 \text{ mm}^2$).

°°° Geometrické průměrné poměry SRH

Z výsledků mikroneutralizace proti viru A/Vietnam/1194/2004 vyplývá míra séroprotekce 99 % (95% interval spolehlivosti: 94–100), míra sérokonverze v rozmezí od 97 % (95% interval spolehlivosti: 91–99) do 99 % (95% interval spolehlivosti: 96–100) a poměr geometrických průměrů v rozmezí od 29 (95% interval spolehlivosti: 25–35) do 50 (95% interval spolehlivosti: 44–58).

Studie V87_30 byla randomizovaná, pro hodnotitele zaslepená, multicentrická studie zaměřená na stanovení imunogenicity šesti složení přípravků H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a podílu adjuvans MF59. V této studii bylo 420 pediatrických subjektů ve věku 6 měsíců až 8 let rozděleno do dvou věkových kohort: 6 měsíců až 35 měsíců (n= 210) a 3 roky až 8 let (n = 210).

Vakcína byla podána ve dvou samostatných injekcích podaných s odstupem 3 týdnů. Hladiny protilátek proti A/turkey/Turkey/1/2005 byly stanoveny pomocí testů HI a MN tři týdny po druhé vakcinaci (43. den). Imunologické odpovědi pro schválené složení (7,5 mikrogramů HA se 100% adjuvans MF59, dávka 0,5 ml) a zkoumané složení s polovičním obsahem antigenu (3,75 mikrogramů HA se 100% adjuvans MF59, dávka 0,5 ml) jsou uvedeny níže.

Složení		7,5 mikrogramů HA/ 100% adjuvans MF59		3,75 mikrogramů HA/ 100% adjuvans MF59	
Věková skupina		6 až 35 měsíců	3 až 8 let	6 až 35 měsíců	3 až 8 let
		n = 31	n = 36	n = 36	n = 33
HI	Míra séroprotektce (95% int. spol.)* 43. den	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)** 43. den	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)*** 43. den oproti 1. dni	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% s titrem $\geq 1:40$ (95% CI) 43. den	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)** 43. den	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)*** 43. den oproti 1. dni	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Séroprotektce definovaná jako titr HI $\geq 1:40$

** Sérokonverze definovaná jako nedetekovatelný titr $\geq 1:40$ nebo čtyřnásobné zvýšení titru oproti detekovatelnému titru 1. den.

*** Poměry geometrických průměrů titrů

Imunologické výsledky přípravku Focetria H1N1v (studie V111_03):

Míra séroprotektce a míra sérokonverze stanovená metodou inhibice hemaglutinace (HI) a sérokonverzní faktor vyjádřený jako poměr geometrických průměrů HI pro protilátku proti HA k viru H1N1 po podání jedné a dvou dávek 7,5 mikrogramů přípravku Focetria byla vyhodnocena u 70 dětí a dospívajících (9 let až 17 let), 60 dětí (3 roky až 8 let), 58 dětí (12 měsíců až 35 měsíců) a 49 kojenců (6 měsíců až 11 měsíců). Ve všech výše zmíněných věkových skupinách (jak v celkové populaci, tak v subtypu séronegativním v základní hodnotě) byla kritéria imunogenity pro dospělé (18 let až 60 let) určená výborem CHMP splněna jak u první, tak u druhé dávky.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vakcínou Foclivia u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v rámci aktivní imunizace proti subtypu H5N1 chřipkového viru A. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Přípravek Foclivia byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat o tomto přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje k přípravku Foclivia a k sezónní vakcíně proti chřipce obsahující adjuvans MF59C.1 získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, lokální tolerance, fertility a reprodukční a vývojové toxicity (až do konce laktčního období) 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
Voda pro injekci

Informace o adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Vakcínu zlikvidujte, pokud došlo k jejímu zmrazení. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutylová pryž). Balení po 1 a 10 kusech s jehlou nebo bez ní. Injekční stříkačky dodávané bez jehly jsou vybaveny systémem Luer Lock.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím jemně protřepejte.

Po protřepání má přípravek Foclivia normální vzhled mléčné bílé suspenze.

Před podáním je nutné suspenzi vizuálně zkontrolovat. V případě, že se v ní nachází jakékoli částice nebo suspenze vypadá neobvykle, vakcínu zlikvidujte.

Při použití předplněné injekční stříkačky dodávané se systémem Luer Lock odstraňte krytku hrotu odšroubováním proti směru hodinových ručiček. Jakmile bude krytka hrotu odstraněna, připevněte jehlu k injekční stříkačce našroubováním ve směru hodinových ručiček až do koncové polohy. Jakmile bude jehla zajištěna v koncové poloze, odstraňte chránič jehly a vakcínu podejte.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 27. červen 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Foclivia injekční suspenze ve vícedávkovém balení
Vakcína proti pandemické chřipce (H5N1) (inaktivovaný povrchový antigen, s adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrogramů**
v dávce 0,5 ml

* pomnožený v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže

** vyjádřeno v mikrogramech hemagglutininu.

Adjuvans MF59C.1 obsahuje:

Skvalen	9,75 miligramů
Polysorbát 80	1,175 miligramů
Sorbitan-trioleát	1,175 miligramů
Dihydrát natrium-citrátu	0,66 miligramů
Kyselina citronová	0,04 miligramů

Pomocné látky:

Thiomersal 0,05 miligramů

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

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

Přípravek Foclivia může obsahovat stopová rezidua vaječných a kuřecích proteinů, vaječný protein, kanamycin-sulfát, neomycin-sulfát, formaldehyd, hydrokortison a cetrimonium-bromid, které se používají během výrobního procesu (viz bod 4.3).

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.
Přípravek Foclivia používejte v souladu s oficiálními pokyny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci ve věku 6 měsíců a starší: podávejte dvě dávky (po 0,5 ml) s odstupem alespoň 3 týdnů.

O třetí (posilovací) dávce podávané 6 měsíců po první dávce jsou dostupné pouze omezené údaje (viz bod 4.8 a 5.1).

Pediatrická populace

Pro děti ve věku do 6 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Vakcína se podává jako intramuskulární injekce, nejlépe v předozadním směru do stehna u kojenců nebo do oblasti deltového svalu horní části paže u starších jedinců.

4.3 Kontraindikace

Anamnéza anafylaktické (tj. život ohrožující) reakce na jakoukoli složku tohoto přípravku či stopová rezidua (vajec, kuřecích proteinů, vaječného proteinu, kanamycin-sulfátu, neomycin-sulfátu, formaldehydu, hydrokortisonu a cetrinmonium-bromidu) v této vakcíně. Při pandemii však může být vhodné tuto vakcínu přesto podat osobám s anamnézou anafylaxe jak uvedeno výše za předpokladu, že jsou v případě potřeby okamžitě dostupné resuscitační prostředky.
Viz bod. 4.4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Postupujte opatrně, pokud vakcínu podáváte osobám se známou hypersenzitivitou na léčivou látku, na jakoukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na thiomersal a rezidua (vajec, kuřecích proteinů, vaječného proteinu, kanamycin-sulfátu, neomycin-sulfátu, formaldehydu, hydrokortisonu a cetrinmonium-bromidu).

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 horečnatým onemocněním, dokud horečka neustoupí.

Imunokompromitovaní jedinci

Imunokompromitovaní jedinci, ať už z důvodu užívání imunosupresivní terapie, genetické vady, infekce HIV nebo jiných příčin, mohou vykazovat sníženou imunitní odpověď na aktivní imunizaci.

Vakcína nesmí být v žádném případě podávána intravaskulárně nebo intradermálně.

Pro subkutánní cestu podávání vakcíny Foclivia nejsou k dispozici žádné údaje. Zdravotníci musí vyhodnotit prospěch a možná rizika při podání vakcíny osobám s trombocytopenií nebo s poruchami krvácení, které představují kontraindikaci pro intramuskulární aplikaci, pokud možný prospěch nepřeváží riziko krvácení.

Ochrana proti chřipce

Neexistuje korelát ochrany vytvořený pro chřipku typu A (H5N1).

Protektivní imunitní odpověď nemusí být vyvolána u všech očkovanych osob.

Byl pozorován určitý stupeň zkřížené imunity proti virům H5N1 odlišných variant od varianty kmene ve vakcíně. Nicméně stupeň ochrany, který může být vyvolán vůči kmenům H5N1 jiných variant není znám (viz bod 5.1).

Vzájemnou zaměnitelnost vakcíny Foclivia s jinými monovalentními vakcínami proti viru H5N1 nelze podložit žádnými údaji o bezpečnosti, imunogenitě ani účinnosti.

Přestože o používání přípravku Foclivia nejsou k dispozici žádné údaje, byly zaznamenány případy křečí, jak horečnatých, tak i bez horečky, u subjektů vakcinovaných přípravkem Focetria, pandemickou vakcínou proti viru H1N1 s adjuvans MF59.1 podobnou přípravku Foclivia.

Většina případů febrilních křečí se vyskytla u pediatrických subjektů. Některé případy byly pozorovány u subjektů s epilepsií. Proto by měla být subjektům trpícím epilepsií věnována zvláštní pozornost a lékař by měl subjekty (nebo jejich rodiče) informovat o možnosti výskytu křečí (viz bod 4.8).

Po vakcinaci, nebo dokonce i před ní, může dojít k synkopě (subjekt může upadnout do bezvědomí) jakožto psychogenní reakci na injekci jehlou. Toto může být doprovázeno několika neurologickými příznaky jako přechodná porucha zraku, parestezie a tonické klonické pohyby končetin při znovunabytí vědomí. Je důležité dodržovat příslušné postupy a bezpečnostní opatření, aby se předešlo poranění, ke kterému může při ztrátě vědomí dojít.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Draslík

Tato vakcína obsahuje draslík, méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Foclivia lze současně podávat se sezónními vakcínami proti chřipce bez adjuvans a imunizace se má provádět do protilehlých končetin.

Neexistují žádné údaje o současném podávání přípravku Foclivia s jinými vakcínami než sezónními vakcínami proti chřipce bez adjuvans. Pokud je zvažováno společné podávání s jinou vakcínou, imunizaci je třeba provést do různých končetin. Pozor, může dojít k intenzivnějšímu projevu nežádoucích reakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Omezené údaje získané u žen, které během klinických hodnocení s vakcínou Foclivia nebo jinými pandemickými vakcínami s adjuvans MF59C.1 otěhotněly, byly nedostačující k informování o rizicích spojených s vakcínou v těhotenství.

Odhaduje se nicméně, že více než 90 000 žen během pandemie H1N1 v roce 2009 bylo očkováno během těhotenství vakcínou Focetria (pandemická vakcína proti viru H1N1 podobná přípravku Foclivia), který obsahuje stejné množství MF59C.1 jako přípravek Foclivia. Spontánně hlášené nežádoucí příhody od uvedení přípravku na trh ani intervenční studie neodhalily přímé ani nepřímé účinky přípravku Focetria na těhotenství. Rovněž ani dvě velké observační studie, které měly za úkol stanovit bezpečnost použití přípravku Focetria v těhotenství, nezjistily žádný nárůst případů gestačního diabetu, preeklampsie, potratů, porodu mrtvého plodu, nízké porodní hmotnosti, nezralosti, úmrtí novorozenců ani vrozených malformací mezi téměř 10 000 vakcinovanými těhotnými ženami a jejich potomky v porovnání s nevakcinovanými kontrolami.

Poskytovatelé zdravotní péče musí zvážit všechny výhody a potenciální rizika spojená s podáním přípravku Foclivia těhotným ženám a brát do úvahy oficiální doporučení.

Kojení

K použití přípravku Foclivia během kojení nejsou k dispozici žádné údaje. Před podáním vakcíny Foclivia je třeba zvážit možný prospěch pro matku a riziko pro kojenče.

Fertilita

Údaje týkající se fertility u lidí nejsou k dispozici. Studie na samicích králíků nenaznačují reprodukční ani vývojovou toxicitu vakcíny Foclivia (viz bod 5.3). Samčí fertilita u zvířat nebyla hodnocena.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Foclivia nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4.8 však mohou mít dočasný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny H5N1 kombinované s adjuvans MF59C.1 (7,5 nebo 15 mikrogramů hemagglutininu, HA) obsahující buď kmen A/turkey/Turkey/1/2005, nebo A/Vietnam/1194/2004 byla vyhodnocena v devíti klinických studiích u zdravých dospělých s účastí přes 5 055 dospělých, starších subjektů a dětí. Studií se zúčastnilo 4 041 dospělých subjektů ve věku od 18 let do 60 let a 540 starších subjektů ve věku 61 let a více. V pediatrické populaci bylo 214 subjektů ve věku 6 měsíců až 35 měsíců, 167 subjektů ve věku 3 roky až 8 let a 93 subjektů ve věku 9 let až 17 let.

Celkový bezpečnostní profil byl podobný u dospělé, starší i pediatrické populace.

Klinické studie u 383 subjektů, kterým byla podávána adjuvovaná vakcína MF59C.1 s kmenem H1N1, H5N3 nebo H9N2, vykazovaly podobný bezpečnostní profil jako byl pozorovaný ve studii s H5N1.

Bez ohledu na dávku antigenu, podtyp antigenu nebo věkovou skupinu byla většina lokálních a systémových nežádoucích účinků po podání vakcíny krátkodobá, s nástupem blízkým době očkování a tyto účinky byly mírné nebo střední závažnosti. Ve všech studiích se projevoval obecný trend k poklesu hlášení lokálních nežádoucích účinků po druhé dávce očkování v porovnání s první.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

U dospělých ve věku 18 let až 60 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) bolest v místě injekce (59 %), myalgie (34 %), bolest hlavy (26 %), zarudnutí v místě injekce (24 %), únava (24 %), indurace v místě injekce (21 %), zduření v místě injekce (15 %), zimnice (13 %) a malátnost (13 %).

U starších subjektů (≥ 61 let) byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky bolest v místě injekce (35 %), myalgie (24 %), zarudnutí v místě injekce (17 %), bolest hlavy (16 %), zimnice (12 %), únava (10 %) a malátnost (10 %).

U dětí a dospívajících ve věku 3 roky až 17 let byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky bolest v místě injekce (95 %), bolest hlavy (61 %), myalgie (60 %), únava (41 %), zarudnutí v místě injekce (60 %), indurace v místě injekce (34 %), zduření v místě injekce (34 %), malátnost (32 %), nauzea (25 %), pocení (18 %), zimnice (19 %), průjem (18 %) a ekchymóza v místě injekce (16 %).

U kojenců a dětí ve věku 6 měsíců až 35 měsíců byly nejčastěji hlášenými ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky zarudnutí v místě injekce (62 %), podrážděnost (57 %), citlivost (55 %), neobvyklý pláč (48 %), ospalost (45 %), indurace v místě injekce (38 %), zduření v místě injekce (37 %), změna stravovacích návyků (36 %), průjem (34 %), horečka (27 %), ekchymóza v místě injekce (19 %), zvracení (10 %), pocení (10 %) a neobvyklé pocení (10 %).

Výskyt očekávaných a neočekávaných nežádoucích účinků nahlášených po jakýchkoliv vakcinačních dávkách (tj. první, druhé nebo posilovací dávce) napříč věkovými kategoriemi subjektů se uvádí podle následující frekvence MedDRA a třídy orgánového systému:

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třídy systémových orgánů podle MedDRA	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 $< 1/1\,000$)
<u>Poruchy imunitního systému</u>				Anafylaxe
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	Změna stravovacích návyků ¹	Ztráta chuti k jídlu		
<u>Poruchy nervového systému</u>	Bolest hlavy			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ³ , průjem ³ , zvracení ³			
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	Pocení ³ , neobvyklé pocení ¹		Urtikárie	
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>	Myalgie	Artralgie		
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	Zduření v místě injekce, bolest v místě injekce, citlivost v místě injekce ¹ , indurace v místě injekce, zarudnutí v místě injekce, ekchymóza v místě injekce ³ , únava, zimnice/třes, malátnost, ospalost ¹ , podrážděnost ¹ , neobvyklý pláč ¹ , horečka ⁴	Hemoragie v místě injekce		

¹ Hlášeno pouze u pediatrických pacientů ve věku 6-35 měsíců

² Hlášeno jako Časté u dospělých (18-60 let) a starších pacientů (≥ 61 let)

³ Hlášeno jako Velmi časté pouze u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 8 let. Hlášeno jako Časté u dospívajících a dospělých ve věku 9-60 let a Méně časté u starších pacientů (≥ 61 let).

Většina těchto reakcí obvykle vymizí do 3dní bez léčby.

Klinické studie u zvláštních populací

Nežádoucí účinky u zvláštních populací byly hodnoceny ve dvou klinických studiích, V87_25 a V87_26 zahrnujících dospělé (18–60 let) a starší pacienty (≥ 61 let), kteří byli buď zdraví, nebo se základním onemocněním nebo s imunosupresivními onemocněními.

Ve studiích V87_25 a V87_26 byla bezpečnost *H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005* u zdravých pacientů ve shodě se stávajícími údaji o bezpečnosti z předchozích klinických studií. U pacientů s poruchou imunity ve věku 18 až 60 let však došlo k mírně vyšší míře výskytu nauzey (13,0 %). Navíc byly hlášeny vyšší míry výskytu artralgie (až 23,3 %) jak u pacientů s poruchou imunity, tak se základním onemocněním.

Následující vyvolané nežádoucí účinky byly dodatečně shromažďovány v těchto dvou studiích a hlášeny v následujících frekvencích u všech hodnocených pacientů, kteří dostávali *H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005* bez ohledu na jejich zdravotní stav: průjem (až 11,9 %), ztráta chuti k jídlu (až 10,9 %) a zvracení (až 1,7 %). V obou studiích pacienti se základním onemocněním a imunosupresivními onemocněními udávali vyšší frekvence průjmu, ztráty chuti k jídlu a zvracení v porovnání se zdravými subjekty (bez ohledu na věk).

Sledování po uvedení na trh

Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Foclivia po jeho uvedení na trh.

U přípravku H1N1v (registrovaného pro použití od 6 měsíců věku během pandemie chřipky v roce 2009 a obsahujícího stejné adjuvans MF59 a vyráběného stejným postupem jako přípravek Foclivia) byly kromě nežádoucích účinků získaných z klinických studií hlášeny ze sledování po uvedení na trh následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce, anafylaxe včetně dyspnoe, bronchospasmu, laryngeálního edému, které vedou ve vzácných případech k šoku.

Poruchy nervového systému

Bolest hlavy, závrať, somnolence, synkopa, presynkopa, neuralgie, parestezie, záchvaty křečí a neuritida.

Srdeční poruchy

Palpitace, tachykardie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Kašel.

Gastrointestinální poruchy

Bolest břicha.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Celkové kožní reakce včetně svědění, nespecifické vyrážky, angioedém.

Poruchy svalové a pojivové tkáně

Svalová slabost, bolest končetin.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Astenie.

Další nežádoucí účinky hlášené v rámci postmarketingového sledování u sezónních trivalentních vakcín bez adjuvans ve všech věkových skupinách a sezónní trivalentní vakcíny proti chřipce se dílčím jednotkovým adjuvans MF59C.1: schválena pro použití u starších osob věku 65 let a starších

Poruchy krve a lymfatického systému

Trombocytopenie (v některých případech počet krevních destiček snížený pod 5 000 / mm³, reverzibilní).

Poruchy nervového systému

Neurologické poruchy, například encefalomyelitida a syndrom Guillainův-Barrého.

Cévní poruchy

Vaskulitida, která může být spojena s dočasným postižením ledvin.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Erythema multiforme.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Rozsáhlé zduření injikované končetiny trvající déle než jeden týden, reakce podobná celulitidě v místě injekce (některé případy zduření, bolest a zarudnutí větší než 10 cm a trvající déle než 1 týden).

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcína proti chřipce, ATC kód J07BB02

Klinická účinnost a bezpečnost

Pandemické modelové vakcíny obsahují jiné chřipkové antigeny, 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 pandemických modelových vakcín usnadní realizaci vakcinační strategie, která bude pravděpodobně použita pro pandemickou vakcínu: údaje o klinické účinnosti a bezpečnosti získané touto formou jsou relevantní pro pandemické modelové vakcíny.

Imunitní odpověď na vakcínu proti viru H5N1 kombinovanou s adjuvans MF59C.1 obsahujícím kmen A/Vietnam/1194/2004 nebo A/turkey/Turkey/1/2005.

Dospělí (18 až 60 let)

Byla provedena jedna klinická studie fáze II (V87P1) adjuvované vakcíny proti viru H5N1 MF59C.1 obsahující kmen A/Vietnam/1194/2004 u 312 zdravých dospělých. Celkem 156 osobám byly podány v odstupu tří týdnů dvě dávky vakcíny obsahující 7,5 mikrogramů hemaglutininu (HA) na dávku. Imunogenita byla hodnocena u 149 subjektů.

Do klinické studie fáze III (V87P13) bylo zařazeno 2 693 dospělých subjektů, kdy 2 566 byly v odstupu tři týdnů podány dvě dávky adjuvované vakcíny obsahující virus H5N1.MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogramů HA na dávku. Imunogenita byla posuzována v dílčí skupině souboru subjektů (n = 197).

V třetí klinické studii (V87P11) dostalo 194 subjektů v rozmezí tři týdnů dvě dávky adjuvované vakcíny proti viru H5N1.MF59C.1 A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogramů HA/dávku. Imunogenita pak byla ověřována u 182 subjektů.

Jednoduchou radiální hemolýzou (SRH) byly u dospělých zjištěny tyto hodnoty míry séroprotektce*, míry sérokonverze** a sérokonverzního faktoru*** u protilátky proti HA viru H5N1 A/Vietnam/1194/2004 a H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005:

Protilátky proti HA (jednoduchá radiální hemolýza)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 149	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 197	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dnů po 2. dávce n = 182
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)	91 % (85–94)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	85 % (78–90)	78 % (72–84)	85 % (79–90)
Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)** *	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)	6 (5,2–6,93)

Protilátky proti HA (jednoduchá radiální hemolýza)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 69	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 128	
Výchozí stav v séru	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)	
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	87 % (77–94)	73 % (65–81)	
Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)***	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)	

* Séroprotektce: plocha SRH ≥ 25 mm²

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH ≥ 25 mm² u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH ≤ 4 mm²), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH > 4 mm²)

*** poměry geometrických průměrů (GMR) v jednoduché radiální hemolýze

Z výsledků mikroneutralizace (MN) proti viru A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 a V87P13) vyplývá, že se míra séroprotektce a sérokonverze pohybuje od 67 % (60–74) do 85 % (78–90), resp. od 65 % (58–72) do 83 % (77–89). Imunitní odpověď na očkování měřená mikroneutralizační analýzou odpovídá výsledkům zjištěným při jednoduché radiální hemolýze.

Výsledky testu MN proti homolognímu kmenu A/turkey/Turkey/1/2005 v klinické studii V87P11 ukazují míru séroprotektce a sérokonverze v rozsahu 85 % (79–90), resp. 93 % (89–96). Imunitní odpověď na očkování vyhodnocená testem MN odpovídá výsledkům získaným testem SRH.

Přetrvávání protilátek po primárním očkování bylo u zkoumaného souboru zkoumáno analýzou inhibice hemaglutinace (HI), jednoduchou radiální hemolýzou a mikroneutralizační analýzou.

V porovnání s hladinami protilátek dosaženými ve 43. dni po absolvování primárního očkovacího schématu poklesl počet protilátek 202. den z předchozích hodnot o 1/5 až o 1/2.

Starší osoby (> 61 let)

V případě osob ve věku 61 let a starších (s malým počtem osob starších 70 let, n = 123) byly míra séroprotektce*, míra sérokonverze** a sérokonverzní faktor*** u protilátek proti HA adjuvované vakcíny proti viru H5N1MF59C.1

(A/Vietnam/1194/2004 a A/ turkey/Turkey/1/2005) zkoumány jednoduchou radiální hemolýzou ve dvou klinických studiích s těmito výsledky:

Protilátka anti-HA (SRH)	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 84 ^a	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 210 ^b	Studie V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dnů po 2. dávce n = 132 ^c
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Protilátky proti HA (jednoduchá radiální hemolýza)	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 66	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 143
Výchozí stav v séru	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)***	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

^a Věk 62–88 let; ^b Věk 61–68 let; ^c Věk 61–89 let

* Séroprotektce: plocha SRH ≥ 25 mm²

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH ≥ 25 mm² u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH ≤ 4 mm²), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH > 4 mm²)

*** GMR SRH

Z výsledků mikroneutralizace (MN) proti viru A/Vietnam/1194/2004 (studie V87P1 a V87P13) vyplývá, že se míra séroprotektce a sérokonverze pohybuje od 57 % (50-64) do 79 % (68-87), resp. od 55 % (48-62) do 58 % (47-69). Výsledky mikroneutralizace prokázaly v souboru starších účastníků studií podobně jako výsledky jednoduché radiální hemolýzy silnou imunitní odpověď po absolvování primárních režimů očkování.

Výsledky testu MN proti homolognímu kmenu A/turkey/Turkey/1/2005 v klinické studii V87P11 ukazují míru séroprotektce a sérokonverze v rozsahu 68 % (59-75), resp. 81 % (74-87). Imunitní odpověď na očkování vyhodnocená testem MN je podobná jako výsledky získané testem SRH.

Přetrvávání protilátek po primárním očkování bylo v tomto souboru zkoumáno analýzou inhibice hemaglutinace, jednoduchou radiální hemolýzou a mikroneutralizační analýzou a bylo zjištěno, že jejich počet ve 202. dni klesl oproti 43. dnu po absolvování primárního režimu očkování z 1/2 na 1/5 hodnoty naměřené po očkování. Séroprotektce po šesti měsících byla zjištěna až u 50 % (n = 33) starších subjektů ve věku 62 až 88 let imunizovaných adjuvovanou vakcínou proti viru H5N1 MF59C.1 obsahující kmen A/Vietnam/1194/2004 ve studii V87P1.

Třetí (posilovací) dávka vakcíny proti viru H5N1 kombinované s MF59C byla podávána 6 měsíců po primárním očkovacím režimu. V tabulkách jsou uvedeny výsledky jednoduché radiální hemolýzy.

Jednoduchou radiální hemolýzou byly zjištěny tyto hodnoty míry séroprotektce*, míry sérokonverze** a sérokonverzního faktoru*** u protilátky proti HA viru H5N1 A/Vietnam/1194/2004:

	Studie V87P1 Dospělí A/Vietnam/1194/2004 booster po 2. dávce	Studie V87P2 Dospělí A/Vietnam/1194/2004 booster po 2. dávce	Studie V87P1 Starší osoby A/Vietnam/1194/2004 booster po 2. dávce
SRH	n = 71	n = 13	n = 38
Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Séroprotektce: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR SRH

• Podpůrná data u souboru dospělých a starších osob

Ve studiích dvou dávek obdrželo 80 dospělých osob pandemickou modelovou vakcínu s adjuvans (H5N3 nebo H9N2). Provedeny byly dvě vakcinace proti kmeni H5N3 (A/Duck/Singapore/97) v intervalu 3 týdnů, a to 3 různými dávkami (7,5; 15 a 30 mikrogramů HA/dávku).

Vzorky séra byly testovány proti původnímu kmeni H5N3 a také řadě izolátů kmene H5N1.

Sérologické odpovědi získané z rozboru SRH ukázaly, že po dvou dávkách 7,5 mikrogramů 100 % osob získalo séroprotektci a 100 % sérokonverzi. Rovněž bylo prokázáno, že vakcína s adjuvans indukovala protilátky, které křížově chránily proti kmenům H5N1 izolovaným v letech 2003 a 2004, u nichž už došlo k určitému antigennímu posunu ve srovnání s původními kmeny.

Provedeny byly dvě vakcinace vakcínou obsahující kmen H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) v intervalu 4 týdnů, a to ve 4 různých dávkách (3,75; 7,5; 15 a 30 mikrogramů HA/dávku).

Sérologické odpovědi získané testem HI ukázaly, že po dvou 7,5 mikrogramů dávkách získalo 92 % osob séroprotektci a 75 % osob sérokonverzi.

Zkřížená reaktivita

Zkřížená imunitní odpověď vyvolaná kmenem H5N1 A/Vietnam/1194/2004 proti kmenům H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a H5N1 A/Indonesia/5/2005

Dospělí (18–60 let)

Po druhé a třetí dávce očkování byla zjištěna určitá heterologní imunitní odpověď proti kmenům A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; klad 2.2.1) a A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1), ukazující zkříženou reaktivitu vakcíny kladu 1 proti kmenům kladu 2.

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze*** pro protilátky anti-HA vůči kmeni H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 po druhé dávce u dospělých osob ve věku od 18 do 60 let, změřené testy SRH a HI, byly následující:

	Protilátka anti-HA	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 70	Studie V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 60	Studie V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 30	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 197
SRH	Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	70% (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	Neuvádí se ‡	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	Neuvádí se ‡	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		n = 69	n = 60	n = 30	n = 197
HI	Míra séroprotektce (95% int. spol.)°	36% (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)°	Neuvádí se ‡	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)°°	Neuvádí se ‡	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Séroprotektce: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR SRH

‡ Ve V87P1: výchozí stav nebyl testován

° měřeno testem HI ≥ 40

°° GMR HI

Výsledky testu MN pro klinické studie V87P12, V87P3 a V87P13 ve výše uvedené tabulce ukázaly míru séroprotektce a míru sérokonverze proti kmeni A/turkey/Turkey/2005 v rozsahu od 10% (2-27) do 39% (32-46) a 10% (2-27) až 36% (29-43) ve stejném pořadí. Výsledky testu MN ukázaly GMR proti kmeni A/turkey/Turkey/2005 v rozsahu od 1,59 do 2,95.

Starší osoby (≥ 61 let)

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze** pro protilátku anti-HA proti H5N1 A/turkey/Turkey/05 po druhé dávce u starších osob ≥ 61 let měřené testem SRH a byly následující:

	Protilátka anti-HA	Studie V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 37	Studie V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dnů po 2. dávce n = 207
SRH	Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	Neuvádí se***	48 % (41-55)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	Neuvádí se***	1,74 (1,57-1,94)
		n = 36	n = 208
HI	Míra séroprotektce (95% int. spol.)°	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)°	Neuvádí se ***	19 % (14-25)

	Faktor sérokonverze (95% int. spol.) ^{oo}	Neuvádí se ***	1,79 (1,56-2,06)
--	--	----------------	------------------

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

** poměry geometrických průměrů SRH

o měřeno testem HI ≥ 40

oo poměry geometrických průměrů HI

*** Ve V87P1: výchozí stav netestován

Výsledky testu MN pro klinické studie ve výše uvedené tabulce ukázaly míru séroprotektce proti kmeni A/turkey/Turkey/05 v rozsahu od 11 % (3-25) (studie V87P1) do 30 % (24-37) (studie V87P13) a míru sérokonverze 25 % (19-31) pro studii V87P13. Výsledky testu MN ve studii V87P13 ukázaly GMR proti kmeni A/turkey/Turkey/05 2,01 (1,78-2,26).

Zkřížená imunitní odpověď vyvolaná kmenem A/turkey/Turkey/1/2005 proti kmenům A/Indonesia/5/2005 a A/Vietnam/1194/2004

Po druhé dávce očkování v klinické studii V87P11 byla zjištěna určitá heterologní imunitní odpověď proti kmenu A/Indonesia/5/2005 (klad 2.1), což ukazuje na zkříženou reaktivitu vakcíny kladu 2.2.1 proti kmenům kladu 2.1.

Míra séroprotektce*, míra sérokonverze** a faktor sérokonverze*** pro protilátky proti HA vůči kmenům H5N1 A/Indonesia/5/2005 a A/Vietnam/1194/2004 po druhé dávce u dospělých osob ve věku od 18 do 60 let a starších osob (≥ 61 let), změřené testy SRH a HI, byly následující:

Protilátka proti HA		Studie V87P11, dospělí (18-60 let) n = 182		Studie V87P11, starší osoby (>61-89 let) n = 132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Míra séroprotektce (95% int. spol.)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		n = 194		n = 148	
HI	Míra séroprotektce (95% int. spol.) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Faktor sérokonverze (95% int. spol.) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a skutečné věkové rozpětí zařazené populace

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

** Sérokonverze byla definována jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly séronegativní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo při významném (nejméně o 50 %) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly séropozitivní na výchozí návštěvě (den 1, plocha SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** poměry geometrického průměru SRH

^o měřeno testem HI ≥ 40

^{oo} poměry geometrického průměru HI

Výsledky testu MN pro kmen A/Indonesia/5/2005 ukázaly míru séroprotektce 38 % (31-45) u dospělých (18-60 let) a 14 % (8-20) u starších osob (> 61 let) a míru sérokonverze 58 % (50-65) u dospělých a 30 % (23-38) u starších osob. Hodnota GMR byla 4,67 (3,95-5,56) u dospělých a 2,19 (1,86-2,58) u starších osob.

Výsledky testu MN pro kmen A/Vietnam/1194/2004 ukázaly míru séroprotekce 10 % (6-16) u dospělých (18-60 let) a 6 % (3-11) u starších osob (> 61 let) a míru sérokonverze 19 % (13-25) u dospělých a 7 % (4-13) u starších osob. Hodnota GMR byla 1,86 (1,63-2,12) u dospělých a 1,33 (1,17-1,51) u starších osob.

Dlouhodobá paměť posílení imunity:

Jediné očkování adjuvovanou vakcínou proti viru H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 u subjektů, kterým byly podány v rámci základního očkování před 6 lety až 8 lety dvě dávky odlišné vakcíny o stejném složení, ale s použitím kmene H5N3 vyvolalo vysokou a prudkou sérologickou odpověď.

Ve fázi I klinického hodnocení (V87P3) obdržely dospělé subjekty ve věku 18 let až 65 let, které obdržely primární vakcinaci před 6 lety až 8 lety dvěma dávkami vakcíny H5N3 vaccine/A/Duck/Singapore/97 s adjuvans MF59, 2 posilovací dávky adjuvované vakcíny H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004. Výsledky SRH po první dávce, které napodobují prepandemické primární očkování plus jednorázovou dávkou heterologní posilovací vakcíny, vykazaly míru séroprotekce a sérokonverze 100 % (74–100) a 18násobné zvýšení plochy SRH (GMR).

Alternativní vakcinační schémata:

V klinické studii vyhodnocující 4 různá vakcinační schémata u 240 subjektů ve věku od 18 do 60 let, u kterých byla druhá dávka podána buď 1, 2, 3 nebo 6 týdnů po první dávce adjuvované vakcíny H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, bylo dosaženo u všech skupin vakcinačního schématu po 3 týdnech od druhé dávky očkování vysokých koncentrací protilátek na základě hodnocení pomocí SRH. Míry séroprotekce SRH se pohybovaly od 86 % do 98 %, míry sérokonverze od 64 % do 90 % a GMR dosahoval 2,92 až 4,57. Hodnota imunitní odpovědi byla nižší u skupiny, které byla podána druhá dávka o jeden týden později a vyšší u skupin s vakcinačním schématem o delším intervalu.

Subjekty se základními nebo imunosupresivními onemocněními:

Imunogenita H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u dospělých (18 až 60 let) a starších pacientů (> 61 let) se základním onemocněním (Studie V87_25) nebo imunosupresivními onemocněními (hlavně pacienti infikovaní virem HIV) (Studie V87_26) v porovnání se zdravými dospělými (18 až 60 let) a staršími osobami (> 61 let) byla hodnocena ve dvou randomizovaných, kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III (sezónní trivalentní vakcína proti chřipce s podjednotkou inaktivovaného adjuvans MF59 schválených u starších osob ve věku 65 let a starších jako komparátoru). V klinickém hodnocení V87_25 a V87_26 bylo starších 70 let 96 a 67 osob. V obou klinických hodnoceních se imunogenita H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 projevila indukcí zvýšení titrů protilátek (HI, SRH a MN) jak po první, tak po druhé dávce.

Geometrický průměr plochy*, míra séroprotekce*, míra sérokonverze* a koeficient sérokonverze** pro protilátku H proti H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 měřená pomocí kvantitativních analýz SRH za 21 dnů po druhé dávce byly následující:

	Studie V87_25			
	Dospělí (20–60 let) ^a	Dospělí (19–60 let) ^a	Starší osoby (61–84 let) ^a	Starší osoby (61–79 let) ^a
Protilátky proti HA (SRH)	Zdravotní stavy n = 140	Zdraví n = 57	Zdravotní stavy n = 143	Zdraví n = 57
Geometrický průměr plochy (95% CI)*	31,07 (27,43–35,19)	58,02 (48,74–69,06)	29,34 (26,07–33,01)	27,78 (22,57–34,18)
Míra séroprotekce (95% CI)*	65,00 (56,5–72,9)	89,47 (78,5–96)	58,74 (50,2–66,9)	57,89 (44,1–70,9)
Míra sérokonverze (95% CI)*	72,86 (64,7–80)	98,25 (90,6–99,96)	64,34 (55,9–72,2)	66,67 (52,9–78,6)
Koeficient sérokonverze (95% CI)**	3,33 (2,94–3,77)	6,58 (5,53–7,83)	2,37 (2,10–2,66)	2,96 (2,41–3,64)

	Studie V87_26			
	Dospělí (20–60 let) ^a	Dospělí (18–59 let) ^a	Starší osoby (61–84 let) ^a	Starší osoby (61–91 let) ^a
Protilátky proti HA (SRH)	Porucha imunity n = 143	Zdraví n = 57	Porucha imunity n = 139	Zdraví n = 62
Geometrický průměr plochy (95% CI)*	26,50 (22,49–31,22)	48,58 (40,01–58,99)	26,85 (23,01–31,33)	23,91 (18,89–30,26)
Míra séroprotektce (95% CI)*	60,84 (52,3–68,9)	87,72 (76,3–94,9)	58,99 (50,3–67,3)	53,23 (40,1–66)
Míra sérokonverze (95% CI)*	61,54 (53–69,5)	89,47 (78,5–96)	64,75 (56,2–72,7)	56,45 (43,3–69)
Koeficient sérokonverze (95% CI)**	3,16 (2,69–3,73)	7,10 (5,85–8,62)	3,15 (2,70–3,68)	2,83 (2,24–3,58)

^a skutečné věkové rozpětí zařazené populace

* měřeno pomocí kvantitativní analýzy SRH, séroprotektce: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$; sérokonverze: plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pro subjekty s výchozí plochou SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ nebo minimálně 50 % zvýšení plochy SRH pro subjekty s plochou $> 4 \text{ mm}^2$.

** poměry geometrických průměrů SRH

Výsledky HI pro dvě klinické studie představily nižší hodnoty než hodnoty hlášené v předchozích studiích. Míry sérokonverze proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 se pohybovaly od 37,50 % do 43,10 % u zdravých dospělých a od 19,18 % do 26,47 % u dospělých s imunosupresivním nebo základním onemocněním v prvním a druhém případě; míry sérokonverze se pohybovaly od 21,43 % do 30,65 % u zdravých starších subjektů a od 24,49 % do 27,86 % u starších subjektů s imunosupresivním nebo základním onemocněním. Podobné trendy byly pozorovány u míry séroprotektce u obou studií.

Výsledky MN proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 vykazovaly míru sérokonverze 66,67 % u zdravých dospělých osob a pohybovaly se od 33,57 % do 54,14 % u zdravých dospělých s imunosupresivním nebo základním onemocněním v prvním a druhém případě; míry sérokonverze se pohybovaly od 24,39 % do 29,03 % u zdravých starších subjektů a od 31,65 % do 39,42 % u starších subjektů s imunosupresivním nebo základním onemocněním. Podobné trendy byly pozorovány u míry séroprotektce u obou studií.

V obou studiích V87_25 a V87_26 naznačují nižší hladiny protilátek (naměřené podle kvantitativních analýz HI, SRH a MN) a snížené míry séroprotektce u dospělých a starších osob (≥ 61 let a starších) se základním onemocněním nebo poruchou imunity, že virus A/turkey/Turkey/1/2005 nemůže vyvolat stejnou úroveň ochrany proti kmenům A/H5N1 při porovnání se zdravými dospělými (viz bod 4.4). Tyto studie poskytly omezené údaje o imunogenitě u subjektů s určitými základními zdravotními problémy (zejména s poruchou funkce ledvin a periferním kardiovaskulárním onemocněním) a imunosupresivními stavy (zejména příjemci transplantátu a pacienti s probíhající léčbou nádorových onemocnění). V těchto klinických studiích byly rovněž naměřeny nižší koncentrace protilátek a snížené míry séroprotektce proti homolognímu viru A/turkey/Turkey/1/2005 byly rovněž naměřeny u zdravých starších osob v porovnání se zdravými dospělými osobami, i když předchozí studie prokázaly indukci dostatečných imunogenních odpovědí proti kmenům H5N1 (viz shora uvedené informace o starších pacientech).

Pediatrická populace

Imunogenita aH5N1 u pediatrické populace byla hodnocena ve studiích V87P6 a V87_30.

Byla provedena studie V87P6 vakcíny proti viru H5N1 A/Vietnam/1194/2004 kombinované s adjuvans MF59C.1 se 471 dětmi ve věku od 6 měsíců do 17 let. Byly jim podány dvě dávky vakcíny 7,5 mikrogramů v odstupu tří týdnů a třetí dávka 12 měsíců po první dávce. Po třech týdnech od druhé dávky (43. den) vykazovaly všechny věkové skupiny (tj. 6 až 35 měsíců, 3 až 8 let a 9 až 17 let) vysokou hladinu protilátek proti viru A/Vietnam/1194/2004, stanovenou jednoduchou radiální hemolýzou a analýzou inhibice hemaglutinace. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce*.

		Batolata (6 až 35 měsíců)	Děti (3 až 8 let)	Dospívající (9 až 17 let)
		n = 134	n = 91	n = 89
Inhibice hemaglutinace (HI)	Míra séroprotektce (95% int. spol.)* 43. den	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)** 43. den	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)*** 43. den oproti 1. dni	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
Jednoduchá radiální hemolýza (SRH)		n = 133	n = 91	n = 90
	Míra séroprotektce (95% int. spol.)° 43. den	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)°° 43. den	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)°°° 43. den oproti 1. dni	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)

* Séroprotektce definovaná jako titr HI $\geq 1:40$

** Sérokonverze definovaná jako nedetekovatelný titr $\geq 1:40$ nebo čtyřnásobné zvýšení titru oproti detekovatelnému titru 1. den.

*** Geometrické průměrné poměry HI

° Séroprotektce: Plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Sérokonverze definovaná jako plocha SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ u subjektů, které byly na počátku séronegativní (plocha SRH 1. dne $\leq 4 \text{ mm}^2$), nebo významné (alespoň 50%) zvýšení plochy SRH u subjektů, které byly na počátku séropozitivní (plocha SRH 1. dne $> 4 \text{ mm}^2$).

°°° Geometrické průměrné poměry SRH

Z výsledků mikroneutralizace proti viru A/Vietnam/1194/2004 vyplývá míra séroprotektce 99 % (95% interval spolehlivosti: 94–100), míra sérokonverze v rozmezí od 97 % (95% interval spolehlivosti: 91–99) do 99 % (95% interval spolehlivosti: 96–100) a poměr geometrických průměrů v rozmezí od 29 (95% interval spolehlivosti: 25–35) do 50 (95% interval spolehlivosti: 44–58).

Studie V87_30 byla randomizovaná, pro hodnotitele zaslepená, multicentrická studie zaměřená na stanovení imunogenicity šesti složení přípravků H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a podílu adjuvans MF59. V této studii bylo 420 pediatrických subjektů ve věku 6 měsíců až 8 let rozděleno do dvou věkových kohort: 6 měsíců až 35 měsíců (n = 210) a 3 roky až 8 let (n = 210).

Vakcína byla podána ve dvou samostatných injekcích podaných s odstupem 3 týdnů. Hladiny protilátek proti A/turkey/Turkey/1/2005 byly stanoveny pomocí testů HI a MN tři týdny po druhé vakcinaci (43. den). Imunologické odpovědi pro schválené složení (7,5 mikrogramů HA se 100% adjuvans MF59, dávka 0,5 ml) a zkoumané složení s polovičním obsahem antigenu (3,75 mikrogramů HA se 100% adjuvans MF59, dávka 0,5 ml) jsou uvedeny níže.

Složení		7,5 mikrogramů HA/ 100% adjuvans MF59		3,75 mikrogramů HA/ 100% adjuvans MF59	
Věková skupina		6 až 35 měsíců	3 až 8 let	6 až 35 měsíců	3 až 8 let
		n = 31	n = 36	n = 36	n = 33
HI	Míra séroprotekce (95% int. spol.)* 43. den	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)** 43. den	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)*** 43. den oproti 1. dni	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% s titrem $\geq 1:40$ (95% CI) 43. den	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Míra sérokonverze (95% int. spol.)** 43. den	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Sérokonverzní faktor (95% int. spol.)*** 43. den oproti 1. dni	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Séroprotekce definovaná jako titr HI $\geq 1:40$

** Sérokonverze definovaná jako nedetekovatelný titr $\geq 1:40$ nebo čtyřnásobné zvýšení titru oproti detekovatelnému titru 1. den.

*** Geometrické průměrné poměry HI

Imunologické výsledky přípravku Focetria H1N1v (studie V111_03):

Míra séroprotekce a míra sérokonverze stanovená metodou inhibice hemaglutinace (HI) a sérokonverzní faktor vyjádřený jako poměr geometrických průměrů HI pro protilátku proti HA k viru H1N1 po podání jedné a dvou dávek 7,5 mikrogramů přípravku Focetria byla vyhodnocena u 70 dětí a dospívajících (9 let až 17 let), 60 dětí (3 roky až 8 let), 58 dětí (12 měsíců až 35 měsíců) a 49 kojenčů (6 měsíců až 11 měsíců). Ve všech výše zmíněných věkových skupinách (jak v celkové populaci, tak v subtypu séronegativním v základní hodnotě) byla kritéria imunogenity pro dospělé (18 let až 60 let) určená výborem CHMP splněna jak u první, tak u druhé dávky.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vakcínou Foclivia u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v rámci aktivní imunizace proti subtypu H5N1 chřipkového viru A. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Přípravek Foclivia byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat o tomto přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje k přípravku Foclivia a k sezónní vakcíně proti chřipce obsahující adjuvans MF59C.1 získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, lokální tolerance,

fertility a reprodukční a vývojové toxicity (až do konce laktačního období) 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
Thiomersal
Voda pro injekci

Informace o adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Vakcínu zlikvidujte, pokud došlo k jejímu zmrazení. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5,0 ml v desetidávkových injekčních lahvičkách (sklo třídy 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

Před každým natažením dávky (0,5 ml) vakcíny do injekční stříkačky vícedávkovou injekční lahvičku jemně protřepejte.

Po protřepání má přípravek Foclivia normální vzhled mléčné bílé suspenze.

Před podáním je nutné suspenzi vizuálně zkontrolovat. V případě, že se v ní nachází jakékoli částice nebo suspenze vypadá neobvykle, vakcínu zlikvidujte.

Přestože přípravek Foclivia ve vícedávkových injekčních lahvičkách obsahuje konzervační prostředek, který zabraňuje mikrobiálnímu růstu, nese každý uživatel odpovědnost za minimalizaci rizika kontaminace vícedávkové injekční lahvičky při nabírání jednotlivých dávek.

Na štítek lahvičky vyznačte datum a čas odebrání první dávky.

Mezi jednotlivými použitími skladujte vícedávkovou injekční lahvičku v doporučených podmínkách uchovávání při teplotě mezi 2 °C a 8 °C. Vícedávková injekční lahvička by měla být spotřebována do 24 hodin od nabrání první dávky.

Existují i údaje, podle kterých je možné vícedávkové lahvičky používat až do 72 hodin od nabrání první dávky, avšak takové dlouhodobé uchovávání by nemělo být preferovanou volbou.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/577/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 27. červen 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ
PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Velká Británie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Přípravek Foclivia lze uvést na trh pouze v případě, že byla vydána úřední zpráva WHO/EU o chřipkové pandemii, a to pod podmínkou, že držitel rozhodnutí o registraci přípravku Foclivia vezme v úvahu úředně vyhlášený pandemický kmen.

• Úřední propouštění šarží

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Mimo období pandemie budou dodržovány běžná četnost a formát periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti s konkrétním posouzením nežádoucích příhod zvláštního zájmu (*adverse events of special interest*, AESI). Měly by zahrnovat údaje z probíhajících klinických hodnocení nebo případně ze skutečného používání pandemických modelových kmenů.

V průběhu pandemie se všechny zdroje musejí soustředit na včasné a účinné sledování bezpečnostního profilu chřipkových vakcín používaných během pandemie. Roční cyklus může být příliš dlouhý na to, aby bylo možné posoudit bezpečnost vakcíny, u které je během krátkého období očekávána vysoká míra expozice. Proto budou roční periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti, které by jinak připadaly na období pandemie, nahrazeny měsíčními tzv. zjednodušenými periodickými aktualizovanými zprávami o bezpečnosti (S-PSUR), k nimž bude přikládán souhrnný přehled distribuce vakcíny.

- Četnost předkládání:
 - Čas začíná běžet od prvního pondělí po odeslání první šarže vakcíny.
 - První údaje budou zpracovány po 30 dnech.
 - Zjednodušená aktualizovaná zpráva o bezpečnosti bude zpravodaji a členům Výboru pro humánní léčivé přípravky předložena 45. den.
 - 50. den předá zpravodaj členům Výboru pro humánní léčivé přípravky svoji hodnotící zprávu.
 - 55. den bude zpráva Výboru pro humánní léčivé přípravky předána výrobci vakcíny.
 - Během prvních šesti měsíců budou tyto zprávy předkládány každý měsíc.
 - Každých 6 měsíců posoudí držitel rozhodnutí o registraci a (spolu)zpravodaj četnost předkládání těchto zpráv.

Rozhodne-li Výbor pro humánní léčivé přípravky, že předkládání zjednodušených aktualizovaných zpráv o bezpečnosti už není nezbytné, bude v termínu dohodnutém se zpravodajem předložena kompletní periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti za dobu od zpracování dat v poslední průběžně předkládané periodicky aktualizované zprávě o bezpečnosti.

- Formát zjednodušené periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti:

Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti by měly zahrnovat pouze spontánně vykazované údaje. Jejich součástí musejí být níže uvedené tabulky souhrnných údajů.

1. Přehled všech spontánních případů podle země, stratifikovaný podle typu hlášení (potvrzené nebo nepotvrzené lékařem) a závažnosti, a to jak za období, za které je zpráva předkládána, tak souhrnně.
2. Přehled všech spontánních nežádoucích reakcí podle třídy orgánového systému (*system organ class*, SOC) a preferovaného termínu (PT), stratifikovaný podle typu hlášení (potvrzené nebo nepotvrzené lékařem) a zahrnující také počet hlášení o úmrtí, a to jak za období, za které je zpráva předkládána, tak souhrnně.
3. Nežádoucí příhody zvláštního zájmu stratifikované podle typu hlášení (potvrzené či nepotvrzené lékařem). Nežádoucí příhody zvláštního zájmu jsou definovány takto:

Neuritida	PT “brachiální plexopatie”, “mononeuritida”, “neuritida”, “neuralgická amyotrofie”, “brachiální radikulitida”
Křeče	užší SMQ “generalizované konvulzivní záchvaty po imunizaci”
Encefalitida (encefalomyelitida)	užší SMQ „neinfekční encefalitida“
Vaskulitida	užší SMQ „vaskulitida“
Guillainův-Barrého syndrom (GBS)	užší SMQ „Guillainův-Barrého syndrom“
Demyelinizace	užší SMQ “demyelinizace” (vzhledem k tomu, že v tomto SMQ je zahrnut i GBS, bude se počet případů v těchto dvou kategoriích překrývat)
Bellova obrna	PT “faciální paralýza”, “faciální paréza”, “porucha lisního nervu”, “okulofaciální paralýza”, “Bellova obrna”
Imunitní trombocytopenie	HLT trombocytopenie

4. Závažné nežádoucí reakce neuvedené v seznamech (podle třídy orgánového systému a PT), stratifikované podle typu hlášení (potvrzené nebo nepotvrzené lékařem), a to jak za období, za které je zpráva předkládána, tak souhrnně.

5. Veškeré spontánní nežádoucí reakce podle věkové skupiny, třídy orgánového systému a PT), stratifikované podle typu hlášení (potvrzené nebo nepotvrzené lékařem), a to jak za období, za které je zpráva předkládána, tak souhrnně.
6. Veškeré spontánní (podle třídy orgánového systému a PT), k nimž dojde u těhotných žen, stratifikované podle typu hlášení (potvrzené nebo nepotvrzené lékařem), a to jak za období, za které je zpráva předkládána, tak souhrnně.

Zpracování údajů se bude řídit těmito zásadami:

- Kromě tabulky č. 1 budou všechny tabulky vycházet z počtu reakcí (na úrovni PT, v třídění podle SOC), nikoli z počtu případů.
- Ve všech tabulkách budou uváděny generické údaje, nikoli údaje týkající se konkrétního přípravku¹. Údaje týkající se konkrétního přípravku bude možné vyhodnotit během laboratorní analýzy signálů.
- „Kumulativně“ znamená od začátku používání vakcíny. Příhody neohlášené během vykazovaného období v tabulce uváděny nebudou.
- Události nepotvrzené lékařem jsou události, které byly do databáze zadány do okamžiku uzavření a zpracování údajů. Údaje, které dosud zadány nebyly, budou vykázány až v následující zjednodušené periodicky aktualizované zprávě o bezpečnosti.
- V příloze bude uveden také seznam (line listing) fatálních případů.

Dále bude předloženo stručné shrnutí s upozorněním na validované signály a rizikové oblasti na základě informací získaných za zvýšeného dohledu nad bezpečností (*enhanced safety surveillance*, ESS). Pokud budou v případě několika signálů stanoveny priority pro laboratorní analýzu jednotlivých signálů, musí být uveden harmonogram pro předložení kompletní zprávy o vyhodnocení signálů.

Zpráva o distribuci vakcíny

Aby mohla být zpráva o bezpečnosti zasazena do odpovídajících souvislostí, musí obsahovat také souhrn distribuce vakcíny včetně údajů o počtu dávek vakcíny distribuovaných v

- i) členských státech EU ve sledovaném období podle čísla šarže,
- ii) členských státech EU souhrnně a
- iii) zbytku světa.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

¹ Předpokládá se totiž, že u významné části případů nebude uveden název přípravku.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření.

Popis	Termín splnění
Během pandemie bude žadatel shromažďovat údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti pandemické vakcíny a předkládat tyto informace k vyhodnocení Výboru pro humánní léčivé přípravky	Podle toho, zda bude vakcína během první pandemie použita, a po jejím použití
Během pandemie provede žadatel ESS tak, jak je uvedeno v RMP.	Podle toho, zda bude vakcína během první pandemie použita, a po jejím použití

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Foclivia injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti pandemické chřipce (inaktivovaný povrchový antigen, s adjuvans)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: léčivé látky: povrchové antigeny chřipkového viru (hemagglutinin a neuraminidáza) pomnožený v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže, a adjuvans MF59C.1. Kmen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 µg hemagglutininu

Adjuvans: MF59C.1 emulze olej ve vodě obsahující skvalen (jako olejovou fázi) stabilizovaný polysorbátem 80 a sorbitan-trioleátem v citrátovém pufru (dihydrát natrium-citrátu, kyselina citronová).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hexahydrát chloridu hořečnatého, dihydrát chloridu vápenatého, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze.

1 x 1 dávka (0,5 ml) v předplněné injekční stříkačce s jehlou
1 x 1 dávka (0,5 ml) v předplněné injekční stříkačce bez jehly
10 x 1 dávka (0,5 ml) v předplněné injekční stříkačce s jehlou
10 x 1 dávka (0,5 ml) v předplněné injekční stříkačce bez jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Podávejte intramuskulárně do deltového svalu.

Varování: Neaplikujte intravaskulárně nebo intradermálně.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před použitím jemně protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidovat v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/577/001 1 předplněná injekční stříkačka s jehlou
EU/1/09/577/002 10 předplněných injekčních stříkaček s jehlou
EU/1/09/577/005 1 předplněná injekční stříkačka bez jehly
EU/1/09/577/006 10 předplněných injekčních stříkaček bez jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA DESETIDÁVKOVOU INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Foclivia injekční suspenze ve vícedávkovém balení
Vakcína proti pandemické chřipce (inaktivovaný povrchový antigen, s adjuvans)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: léčivé látky: povrchové antigeny chřipkového viru (hemagglutinin a neuraminidáza) pomnožený v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže, a adjuvans MF59C.1. Kmen:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 µg hemagglutininu

Adjuvans: MF59C.1 emulze olej ve vodě obsahující skvalen (jako olejovou fázi) stabilizovaný polysorbátem 80 a sorbitan-trioleátem v citrátovém pufru (dihydrát natrium-citrátu, kyselina citronová).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hexahydrát chloridu hořečnatého, dihydrát chloridu vápenatého, thiomersal, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze.

Injekční lahvička
10 x 10 dávek
1 dávka (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Podávejte intramuskulárně do deltového svalu.

Varování: Neaplikujte intravaskulárně nebo intradermálně.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před použitím jemně protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidovat v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/577/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA STRÍKAČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Foclivia injekce

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

K i.m. aplikaci do deltového svalu

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím jemně protřepejte.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

Seqirus S.r.l. – Itálie

Uchovávejte v chladničce.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA DESETIDÁVKOVOU INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Foclivia injekce

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

K i.m. aplikaci do deltového svalu

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím jemně protřepejte.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml injekční lahvička obsahující 10 dávek (0,5 ml/dávku)

6. JINÉ

Seqirus S.r.l. – Itálie

Uchovávejte v chladničce.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Foclivia injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce

Vakcína proti pandemické chřipce (H5N1) (inaktivovaný povrchový antigen, s adjuvans)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než tuto vakcínu dostanete, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Foclivia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Foclivia
3. Jak se přípravek Foclivia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Foclivia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Foclivia a k čemu se používá

Foclivia je vakcína určená k prevenci proti chřipce po oficiálním vyhlášení pandemické situace.

Pandemická chřipka je typ chřipky, který se objevuje v různě dlouhých intervalech od méně než 10 let až po několik desetiletí. Rychle se šíří po celém světě. Příznaky pandemické chřipky jsou podobné příznakům běžné chřipky, ale mohou být vážnější.

Vakcína je určena k podávání jako prevence proti chřipce způsobované virem typu H5N1.

Jakmile je osoba očkována, přirozený obranný systém organismu (imunitní systém) začne proti nemoci vytvářet vlastní obranné látky (protilátky). Žádná složka ve vakcíně nemůže sama o sobě chřipku způsobit.

Stejně jako pro všechny vakcíny platí i pro vakcínu Foclivia, že nemusí zcela ochránit všechny očkové osoby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Foclivia

Přípravek Foclivia Vám nesmí být podán, jestliže:

- jste prodělal(a) závažnou (tedy život ohrožující) alergickou reakci na jakoukoli složku přípravku Foclivia,
- jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na vakcíny proti chřipce nebo na kteroukoli další složku přípravku Foclivia,
- jste alergický(á) na vejce či kuřecí bílkoviny, vaječný protein,
- jste alergický(á) na kanamycin-sulfát a neomycin-sulfát (antibiotika), hydrokortison, formaldehyd, cetrimonium-bromid (CTAB).
- Mezi příznaky alergické reakce patří svědění kožní vyrážka, dušnost a otok obličeje nebo jazyka.
- V případě pandemické situace Vám však vakcína může být přesto podána. To však platí pouze tehdy, je-li bezprostředně dostupná lékařská péče pro případ alergické reakce.

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- pokud cítíte horečku,
- pokud trpíte jakýmkoli onemocněním či infekcí,
- pokud podstupujete léčbu imunosupresivou, například kortikosteroidy nebo chemoterapii při zhoubných nádorech, nebo pokud máte jakékoli problémy, při nichž jste náchylnější k infekcím (máte oslabený imunitní systém).

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud máte poruchu krvácení nebo se Vám snadno dělají modřiny.

Lékař by Vás měl informovat o možnosti výskytu křečí, obzvláště pokud trpíte epilepsií.

Po injekci jehlou, nebo dokonce i před ní, můžete upadnout do bezvědomí. Pokud jste při minulé injekci omdleli, informujte o tom lékaře nebo zdravotní sestru.

Přípravek Foclivia nemusí plně chránit každého, kdo bude očkovan, zvláště starší osoby a osoby s oslabeným imunitním systémem, jako jsou pacienti s infekcí HIV, nebo osoby se základními dlouhodobými zdravotními problémy, jako je cukrovka, onemocnění plic nebo srdeční problémy. Pokud budete mít oslabený imunitní systém nebo základní dlouhodobý zdravotní problém, sdělte to svému lékaři.

Ve všech těchto případech INFORMUJTE SVÉHO LÉKAŘE NEBO ZDRAVOTNÍ SESTRU!
Očkování u Vás možná nebude doporučeno, nebo je bude třeba odložit.

Další léčivé přípravky a přípravek Foclivia

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu nebo o tom, že Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína. Přípravek Foclivia může být podáván souběžně s vakcínami proti sezónní chřipce bez adjuvans (látek zesilujících antigenní vlastnosti vakcíny). Nejsou k dispozici žádné informace o podávání přípravku Foclivia s vakcínami, které nejsou určeny k očkování proti chřipce. Pokud se nelze vyhnout současnému podání přípravku Foclivia s jinými vakcínami, je nutné vakcíny aplikovat do různých končetin. V takových případech mohou být nežádoucí účinky silnější.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tato vakcína podána. Váš lékař musí zvážit všechny výhody i potenciální rizika plynoucí z podání vakcíny.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky uvedené v bodě 4. „Možné nežádoucí účinky“ mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Foclivia obsahuje sodík a draslík

Přípravek Foclivia obsahuje v jedné dávce méně než 1 mmol sodíku (23 mg) a méně než 1 mmol draslíku (39 mg). V podstatě lze považovat množství sodíku a draslíku za nulové.

3. Jak se přípravek Foclivia používá

Vakcínu podává lékař nebo sestra v souladu s oficiálními doporučeními.

Aplikuje Vám jednu dávku (0,5 ml) vakcíny, a to do horní části paže (tzv. deltového svalu) nebo horní části stehna v závislosti na objemu svalové hmoty.

Druhou dávku vakcíny je třeba podat po uplynutí nejméně 3 týdnů.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i Foclivia nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne následující nežádoucí účinek, okamžitě informujte svého lékaře nebo se dostavte na pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice - můžete potřebovat naléhavou lékařskou pomoc nebo hospitalizaci:

- potíže s dýcháním, závratě, slabý a rychlý puls a kožní vyrážka, což jsou příznaky anafylaktické reakce (velmi závažná alergická reakce).

Níže uváděné nežádoucí účinky se objevily v klinických studiích přípravku Foclivia:

Mírné nežádoucí účinky

Velmi časté (postihují více než 1 uživatele z 10):

- Bolest/citlivost v místě injekce
- Ztvrdnutí kůže v místě injekce
- Zarudnutí v místě injekce
- Otok v místě injekce
- Modřiny v místě injekce*
- Svalová bolest
- Bolest hlavy
- Únava
- Pocit celkové nepohody
- Třes
- Pocení*
- Pocit na zvracení*
- Změna stravovacích návyků**
- Průjem
- Zvracení
- Pocení a neobvyklé pocení**
- Ospalost**
- Podrážděnost**
- Neobvyklý plác**
- Horečka***

**Hlášeno jako časté, u dospělých a starších osob*

*** Hlášeno pouze u kojenců a malých dětí ve věku 6-35 měsíců.*

****Hlášeno jako velmi časté pouze u dětí ve věku 6 měsíců – 8 let. Hlášeno jako časté u dospívajících a dospělých ve věku 9 – 60 let a méně časté u starších osob (nad 61 let).*

Časté (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100):

- Bolest kloubů
- Krvácení v místě injekce
- Ztráta chuti k jídlu

Méně časté (postihují 1 až 10 uživatelů z 1 000):

- Kopřivka (urtikárie)

Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a vymizí v průběhu 3 dnů bez léčby. Pokud přetrvávají, JE TŘEBA VYHLEDAT LÉKAŘE.

Nežádoucí účinky u pacientů se základními dlouhodobými zdravotními problémy, jako je cukrovka, onemocnění plic či srdeční obtíže a oslabenými imunitním systémem (porucha imunity), jako jsou pacienti s infekcí HIV

Pocit na zvracení, bolest kloubů, průjem a ztráta chuti k jídlu byly hlášeny velmi často u této populace. Navíc bylo často hlášeno zvracení.

Další vzácné nežádoucí účinky zjištěné po běžném použití:

Další níže uvedené nežádoucí účinky se objevily v několika dnech či týdnech po očkování jinou vakcínou zvanou Focetria H1N1v – podobnou přípravku Foclivia a se stejným adjuvans. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout po podání přípravku Foclivia.

- Celkové kožní reakce včetně
 - svědění
 - vyrážky nebo otoku kůže a sliznic
 - angioedému (abnormální otok kůže, obvykle v okolí očí, rtů, jazyka, rukou nebo nohou, způsobený alergickou reakcí).
- Střevní potíže, jako je
 - bolest břicha
 -
- Závratě, ospalost
- Neurologické poruchy, jako je
 - prudká bodavá nebo pulzující bolest podél jednoho či více nervů
 - mravenčení
 - záchvaty křečí
 - neuritida (zánět nervů)
 - synkopa nebo presynkopa (mdloby nebo pocit na omdlení)
- Otok lymfatických uzlin, palpitace (nepravidelný srdeční tep nebo bušení srdce), tachykardie (rychlejší než obvyklý srdeční tep), slabost, bolest končetin, kašel a astenie (neobvyklá slabost).
- Alergické reakce s možnou dušností, sípotem, otokem hrdla, nebo s nebezpečným poklesem krevního tlaku, který, pokud není léčen, může vést k šoku. Lékaři jsou si této možnosti vědomi a v těchto případech mohou poskytnout okamžitou léčbu.

Údaje u dětí a dospívajících svědčí o mírném poklesu nežádoucích účinků po podání druhé dávky vakcíny; nedochází ke zvýšení výskytu horečky.

Kromě toho se za několik dnů nebo týdnů po očkování adjuvantními a neadjuvantními vakcínami podávanými běžně každý rok jako prevence proti sezónní chřipce projevily níže uvedené nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i po podání přípravku Foclivia.

- Snížení počtu krevních destiček v krvi, což může vyvolat krvácení nebo modřiny.
- Vaskulitida (zánět krevních cév, který může způsobit kožní vyrážky, bolest kloubů a problémy s ledvinami).
- Erythema multiforme (typ alergické kožní reakce, která se projeví jako odpověď na léčivé přípravky, infekce nebo onemocnění).
- Neurologické poruchy, jako je encefalomyelitida (zánět centrálního nervového systému) a druh paralýzy známý jako Guillainův-Barrého syndrom.
- Otok, bolest a zarudnutí v místě injekce větší než 10 cm a trvající déle než jeden týden (reakce podobná celulitidě v místě injekce)
- Rozsáhlý otok končetiny, do které byla podána injekce, trvající déle než jeden týden

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Foclivia uchovávat

Uchovávejte tuto vakcínu mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Foclivia po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za „Použitelné do:/EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Vakcínu zlikvidujte, pokud došlo k jejímu zmrazení. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Foclivia obsahuje

- Léčivá látka:

Léčivou látkou vakcíny jsou purifikované virové proteiny (zvané hemagglutinin a neuraminidáza). Tyto proteiny jsou izolovány z povrchu chřipkových virů, které jsou pomnožené v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže a inaktivovány formaldehydem. Tyto virové proteiny jsou připravovány z kmene chřipkového viru, který splňuje doporučení Světové zdravotnické organizace a rozhodnutí EU pro oficiálně vyhlášenou pandemickou situaci.

Jedna dávka (0,5 ml) vakcíny obsahuje nejméně 7,5 µg hemagglutininu z následujícího doporučeného virového chřipkového kmene:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vakcína obsahuje tzv. „adjuvans“ (sloučeninu obsahující skvalen), která zlepšuje odpověď Vašeho organismu. Součástí adjuvans je také polysorbát 80 a sorbitan-trioleát v citrátovém pufru (dihydrát natrium-citrátu, kyselina citronová).

- Pomocné látky:

Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hexahydrát chloridu hořečnatého, dihydrát chloridu vápenatého a voda pro injekci.

Jak přípravek Foclivia vypadá a co obsahuje toto balení

Foclivia je mléčně bílá tekutina.

Je dodávána v inj. stříkačkách připravených k použití obsahujících jednu dávku (0,5 ml) v krabičce po 1 nebo 10, s jehlou či bez ní.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Itálie

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Přípravek Foclivia byl registrován za „výjimečných okolností“.
Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat o tomto přípravku úplné informace.
Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotníky:

Pokyny pro podání vakcíny:

Vakcínu za žádných okolností nepodávejte intravaskulárně ani intradermálně. Údaje o přípravku Foclivia při použití subkutánní cestu podání nejsou k dispozici.

Při použití předplněné injekční stříkačky dodávané se systémem Luer Lock odstraňte krytku hrotu odšroubováním proti směru hodinových ručiček. Jakmile bude krytka hrotu odstraněna, připevněte jehlu k injekční stříkačce našroubováním ve směru hodinových ručiček až do koncové polohy. Jakmile bude jehla zajištěna v koncové poloze, odstraňte chránič jehly a vakcínu podejte.

Injekční stříkačka připravená k použití a obsahující jednu 0,5 ml injekční dávku

Před použitím jemně protřepejte. Po protřepání má přípravek Foclivia normální vzhled mléčné bílé suspenze.

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Foclivia injekční suspenze ve vícedávkovém balení

Vakcína proti pandemické chřipce (H5N1) (inaktivovaný povrchový antigen, s adjuvans)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než tuto vakcínu dostanete, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Foclivia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Foclivia
3. Jak se přípravek Foclivia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Foclivia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Foclivia a k čemu se používá

Foclivia je vakcína určená k prevenci proti chřipce po oficiálním vyhlášení pandemické situace.

Pandemická chřipka je typ chřipky, který se objevuje v různě dlouhých intervalech od méně než 10 let až po několik desetiletí. Rychle se šíří po celém světě. Příznaky pandemické chřipky jsou podobné příznakům běžné chřipky, ale mohou být vážnější.

Vakcína je určena k podávání jako prevence proti chřipce způsobované virem typu H5N1.

Jakmile je osoba očkována, přirozený obranný systém organismu (imunitní systém) začne proti nemoci vytvářet vlastní obranné látky (protilátky). Žádná složka ve vakcíně nemůže sama o sobě chřipku způsobit.

Stejně jako pro všechny vakcíny platí i pro vakcínu Foclivia, že nemusí zcela ochránit všechny očkové osoby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Foclivia

Přípravek Foclivia Vám nesmí být podán, jestliže:

- jste prodělal(a) závažnou (tedy život ohrožující) alergickou reakci na jakoukoli složku přípravku Foclivia,
- jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na vakcíny proti chřipce nebo na kteroukoli další složku přípravku Foclivia,
- jste alergický(á) na vejce či kuřecí bílkoviny, vaječný protein,
- jste alergický/á na kanamycin-sulfát a neomycin-sulfát(antibiotika), formaldehyd, hydrokortison, cetrimonium -bromid (CTAB).
- Mezi příznaky alergické reakce patří svědící kožní vyrážka, dušnost a otok obličeje nebo jazyka.
- V případě pandemické situace Vám však vakcína může být přesto podána. To však platí pouze tehdy, je-li bezprostředně dostupná lékařská péče pro případ alergické reakce.

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- pokud cítíte horečku,
- pokud trpíte jakýmkoli onemocněním či infekcí,
- pokud podstupujete léčbu imunosupresivy, například kortikosteroidy nebo chemoterapii při zhoubných nádorech, nebo pokud máte jakékoli problémy, při nichž jste náchylnější k infekcím (máte oslabený imunitní systém).

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud máte poruchu krvácení nebo se Vám snadno dělají modřiny.

Lékař by Vás měl informovat o možnosti výskytu křečí, obzvláště pokud trpíte epilepsií.

Po injekci jehlou, nebo dokonce i před ní, můžete upadnout do bezvědomí. Pokud jste při minulé injekci omdleli, informujte o tom lékaře nebo zdravotní sestru.

Přípravek Foclivia nemusí plně chránit každého, kdo bude očkovan, zvláště starší osoby a osoby s oslabeným imunitním systémem, jako jsou pacienti s infekcí HIV, nebo osoby se základními dlouhodobými problémy, jako je cukrovka, onemocnění plic nebo srdeční problémy. Pokud budete mít oslabený imunitní systém nebo základní dlouhodobý zdravotní problém, sdělte to svému lékaři.

Ve všech těchto případech **INFORMUJTE SVÉHO LÉKAŘE NEBO ZDRAVOTNÍ SESTRU!**
Očkování u Vás možná nebude doporučeno, nebo je bude třeba odložit.

Další léčivé přípravky a přípravek Foclivia

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu nebo o tom, že Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína. Přípravek Foclivia může být podáván souběžně s vakcínami proti sezónní chřipce bez adjuvans (látek zesilujících antigenní vlastnosti vakcíny). Nejsou k dispozici žádné informace o podávání přípravku Foclivia s vakcínami, které nejsou určeny k očkování proti chřipce. Pokud se nelze vyhnout současnému podání přípravku Foclivia s jinými vakcínami, je nutné vakcíny aplikovat do různých končetin. V takových případech mohou být nežádoucí účinky silnější.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tato vakcína podána. Váš lékař musí zvážit všechny výhody i potenciální rizika plynoucí z podání vakcíny.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky uvedené v bodě 4. „Možné nežádoucí účinky“ mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Foclivia obsahuje thiomersal

Přípravek Foclivia obsahuje jako konzervační prostředek thiomersal, a proto u Vás může dojít k alergickým reakcím. Informujte lékaře o všech svých známých alergiích.

Přípravek Foclivia obsahuje sodík a draslík

Přípravek Foclivia obsahuje v jedné dávce méně než 1 mmol sodíku (23 mg) a méně než 1 mmol draslíku (39 mg). V podstatě lze považovat množství sodíku a draslíku za nulové.

3. Jak se přípravek Foclivia používá

Vakcínu podává lékař nebo sestra v souladu s oficiálními doporučeními.

Aplikuje Vám jednu dávku (0,5 ml) vakcíny, a to do horní části paže (tzv. deltového svalu) nebo horní části stehna v závislosti na objemu svalové hmoty.

Druhou dávku vakcíny je třeba podat po uplynutí nejméně 3 týdnů.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i Foclivia nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne následující nežádoucí účinek, okamžitě informujte svého lékaře nebo se dostavte na pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice - můžete potřebovat naléhavou lékařskou pomoc nebo hospitalizaci:

- potíže s dýcháním, závratě, slabý a rychlý puls a kožní vyrážka, což jsou příznaky anafylaktické reakce (velmi závažná alergická reakce).

Níže uváděné nežádoucí účinky se objevily v klinických studiích přípravku Foclivia:

Mírné nežádoucí účinky

Velmi časté (postihují více než 1 uživatele z 10):

- Bolest/citlivost v místě injekce
- Ztvrdnutí kůže v místě injekce
- Zarudnutí v místě injekce
- Otok v místě injekce
- Modřiny v místě injekce*
- Svalová bolest
- Bolest hlavy
- Únava
- Pocit celkové nepohody
- Třes
- Pocení*
- Pocit na zvracení*
- Změna stravovacích návyků**
- Průjem
- Zvracení
- Pocení a neobvyklé pocení**
- Ospalost**
- Podrážděnost**
- Neobvyklý pláč**
- Horečka***

*Hlášeno jako časté, u dospělých a starších osob

** Hlášeno pouze u kojenců a malých dětí ve věku 6-35 měsíců.

***Hlášeno jako velmi časté pouze u dětí ve věku 6 měsíců – 8 let. Hlášeno jako časté u dospívajících a dospělých ve věku 9 – 60 let a méně časté u starších osob (nad 61 let).

Časté (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100):

- Bolest kloubů
- Krvácení v místě injekce
- Ztráta chuti k jídlu

Méně časté (postihují 1 až 10 uživatelů z 1 000):

- Kopřivka (urtikárie)

Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a vymizí v průběhu 3 dnů bez léčby. Pokud přetrvávají, JE TŘEBA VYHLEDAT LÉKAŘE.

Nežádoucí účinky u pacientů se základními dlouhodobými zdravotními problémy, jako je cukrovka, onemocnění plic či srdeční obtíže a oslabenými imunitním systémem (porucha imunity), jako jsou pacienti s infekcí HIV

Pocit na zvracení, bolest kloubů, průjem a ztráta chuti k jídlu byly hlášeny velmi často u této populace. Navíc bylo často hlášeno zvracení.

Další vzácné nežádoucí účinky zjištěné po běžném použití:

Další níže uvedené nežádoucí účinky se objevily v několika dnech či týdnech po očkování jinou vakcínou zvanou Focetria H1N1v – podobnou přípravku Foclivia a se stejným adjuvans. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout po podání přípravku Foclivia.

- Celkové kožní reakce včetně
 - svědění
 - vyrážky nebo otoku kůže a sliznic
 - angioedému (abnormální otok kůže, obvykle v okolí očí, rtů, jazyka, rukou nebo nohou, způsobený alergickou reakcí).
- Střevní potíže, jako je
 - bolest břicha
- Závratě, ospalost
- Neurologické poruchy, jako je
 - prudká bodavá nebo pulzující bolest podél jednoho či více nervů
 - mravenčení
 - záchvaty křečí
 - neuritida (zánět nervů)
 - synkopa nebo presynkopa (mdloby nebo pocit na omdlení)
- Otok lymfatických uzlin, palpitace (nepravidelný srdeční tep nebo bušení srdce), tachykardie (rychlejší než obvyklý srdeční tep), slabost, bolest končetin, kašel a astenie (neobvyklá slabost).
- Alergické reakce s možnou dušností, sípotem, otokem hrdla, nebo s nebezpečným poklesem krevního tlaku, který, pokud není léčen, může vést k šoku. Lékaři jsou si této možnosti vědomi a v těchto případech mohou poskytnout okamžitou léčbu.

Údaje u dětí a dospívajících svědčí o mírném poklesu nežádoucích účinků po podání druhé dávky vakcíny; nedochází ke zvýšení výskytu horečky.

Kromě toho se za několik dnů nebo týdnů po očkování adjuvantními a neadjuvantními vakcínami podávanými běžně každý rok jako prevence proti sezónní chřipce projeví níže uvedené nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i po podání přípravku Foclivia.

- Snížení počtu krevních destiček v krvi, což může vyvolat krvácení nebo modřiny.
- Vaskulitida (zánět krevních cév, který může způsobit kožní vyrážky, bolesti kloubů a problémy s ledvinami).
- Erythema multiforme (typ alergické kožní reakce, která se projeví jako odpověď na léčivé přípravky, infekce nebo onemocnění).
- Neurologické poruchy, jako je encefalomyelitida (zánět centrálního nervového systému) a druh paralýzy známý jako Guillainův-Barrého syndrom.
- Otok, bolest a zarudnutí v místě injekce větší než 10 cm a trvající déle než jeden týden (reakce podobná celulitidě v místě injekce)
- Rozsáhlý otok končetiny, do které byla podána injekce, trvající déle než jeden týden

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Foclivia uchovávat

Uchovávejte tuto vakcínu mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Foclivia po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za „Použitelné do:/EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Zlikvidujte, pokud došlo k jejímu zmrazení. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Foclivia obsahuje

- Léčivá látka:

Léčivou látkou vakcíny jsou purifikované virové proteiny (zvané hemagglutinin a neuraminidáza). Tyto proteiny jsou izolovány z povrchu chřipkových virů, které jsou pomnožené v oplodněných slepičích vejcích ze zdravých chovů drůbeže a inaktivovány formaldehydem. Tyto virové proteiny jsou připravovány z kmene chřipkového viru, který splňuje doporučení Světové zdravotnické organizace a rozhodnutí EU pro oficiálně vyhlášenou pandemickou situaci.

Jedna dávka (0,5 ml) vakcíny obsahuje nejméně 7,5 µg hemagglutininu z následujícího doporučeného virového chřipkového kmene:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Vakcína obsahuje tzv. „adjuvans“ (sloučeninu obsahující skvalen), která zlepšuje odpověď Vašeho organismu. Součástí adjuvans je také polysorbát 80 a sorbitan-trioleát v citrátovém pufru (dihydrát natrium-citrátu, kyselina citronová).

- Pomocné látky:

Pomocnými látkami jsou: thiomersal, chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hexahydrát chloridu hořečnatého, dihydrát chloridu vápenatého a voda pro injekci.

Jak přípravek Foclivia vypadá a co obsahuje toto balení

Foclivia je mléčně bílá tekutina.

Je dodávána v injekčních lahvičkách obsahujících deset injekčních dávek (po 0,5 ml).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Itálie

Výrobce

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Přípravek Foclivia byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat o tomto přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Vícedávková injekční lahvička: Lahvička obsahuje 10 injekčních dávek (po 0,5 ml).

Pokyny k podání vakcíny:

Vakcínu za žádných okolností nepodávejte intravaskulárně ani intradermálně. Údaje o přípravku Foclivia při použití subkutánní cestu podání nejsou k dispozici.

Před každým natažením dávky (0,5 ml) vakcíny do injekční stříkačky vícedávkovou injekční lahvičku jemně protřepejte. Po protřepání má přípravek Foclivia normální vzhled mléčné bílé suspenze. Přestože přípravek Foclivia ve vícedávkových injekčních lahvičkách obsahuje konzervační prostředek, který zabraňuje mikrobiálnímu růstu, nese každý uživatel odpovědnost za minimalizaci rizika kontaminace vícedávkové injekční lahvičky při nabírání jednotlivých dávek.

Na štítek lahvičky vyznačte datum a čas odebrání první dávky.

Mezi jednotlivými použitími skladujte vícedávkovou injekční lahvičku v doporučených podmínkách uchovávání při teplotě mezi 2 °C a 8 °C. Vícedávková injekční lahvička by měla být spotřebována do 24 hodin od nabrání první dávky.

Existují i údaje, podle kterých je možné vícedávkové lahvičky používat až do 72 hodin od nabrání první dávky, avšak takové dlouhodobé uchovávání by nemělo být preferovanou volbou.

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