

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Focetria ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα

Εμβόλιο πανδημικής γρίπης (επιφανειακό αντιγόνο, αδρανοποιημένο, ανοσοενισχυμένο)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Επιφανειακά αντιγόνα του ιού της γρίπης (αιμοσυγκολλητίνη και νευραμινιδάση)* του στελέχους:

Στέλεχος παρόμοιο με το A/California/7/2009 (H1N1)v (X-181) 7,5 μικρογραμμάρια** ανά δόση των 0,5 ml

* καλλιεργημένα σε αυγά

** εκφραζόμενο σε μικρογραμμάρια αιμοσυγκολλητίνης

Ανοσοενισχυτικός παράγοντας MF59C.1 που περιέχει:

σκουαλένιο

9,75 χιλιοστά του γραμμαρίου

polysorbate 80

1,175 χιλιοστά του γραμμαρίου

τριελαϊκός εστέρας σορβιτάνης

1,175 χιλιοστά του γραμμαρίου

Αυτό το εμβόλιο είναι σύμφωνο με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας/Π.Ο.Υ. και την απόφαση της Ευρωπαϊκής Ένωσης/Ε.Ε. για την πανδημία.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Λευκό γαλακτώδες υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από τη γρίπη σε μια επισήμως δηλωθείσα κατάσταση πανδημίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Το εμβόλιο πανδημικής γρίπης πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις Επίσημες Οδηγίες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι συστάσεις δόσης λαμβάνουν υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα τα οποία προέρχονται από κλινικές μελέτες σε εξέλιξη σε υγιή άτομα τα περισσότερα εκ των οποίων έλαβαν μία μεμονωμένη δόση Focetria (H1N1), καθώς και από κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα που έλαβαν δύο δόσεις μίας έκδοσης του Focetria που περιέχει HA και προέρχεται από το στέλεχος A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Τα δεδομένα σχετικά με μία ή και με τις δύο εκδόσεις του Focetria που αφορούν σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες είναι περιορισμένα (ενήλικες άνω των 60 ετών) ή δεν υπάρχουν (παιδιά κάτω των 6 μηνών), όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.8 και 5.1

Δοσολογία:

Ενήλικες (18-60 ετών):

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Τα δεδομένα ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν σε κλινικές μελέτες τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση του Focetria (H1N1), δεικνύουν ότι μία μεμονωμένη δόση ενδέχεται να επαρκεί. Σε περίπτωση που χορηγηθεί μια δεύτερη δόση, θα πρέπει να υπάρχει ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης.

Ηλικιωμένοι (άνω των 60 ετών):

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Θα πρέπει να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση εμβολίου μετά από ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων. Βλ. παράγραφο 5.1.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 9 έως 17 ετών:

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Τα δεδομένα ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν σε κλινικές μελέτες τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση του Focetria (H1N1), δεικνύουν ότι μία μεμονωμένη δόση ενδέχεται να επαρκεί. Σε περίπτωση που χορηγηθεί μια δεύτερη δόση, θα πρέπει να υπάρχει ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης.

Παιδιά ηλικίας από 3 έως 8 ετών:

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Τα δεδομένα ανοσογονικότητας δεικνύουν επιπλέον ανοσοποιητική απάντηση σε περίπτωση χορήγησης μιας δεύτερης δόσης των 0,5 ml μετά το πέρας τριών εβδομάδων.

Η χορήγηση μιας δεύτερης δόσης πρέπει να βασίζεται στα δεδομένα που παρέχονται στην ενότητα 5.1.

Παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών:

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Θα πρέπει να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση εμβολίου μετά από ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών:

Προς το παρόν δεν συνιστάται εμβολιασμός σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Συνιστάται τα άτομα που λαμβάνουν την πρώτη δόση του Focetria, να ολοκληρώνουν τον εμβολιασμό με το Focetria (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Η ανοσοποίηση θα πρέπει να πραγματοποιείται με ενδομυϊκή ένεση κατά προτίμηση στο δελτοειδή μυ ή στο πρόσθιο και έξω τμήμα του μηρού (ανάλογα με τη μυϊκή μάζα).

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό αναφυλακτικής (δηλ. απειλητικής για τη ζωή) αντίδρασης σε οποιοδήποτε από τα συστατικά ή ίχνη καταλοίπων (αυγά και πρωτεΐνες όρνιθας, ωολευκωματίνη, καναμυκίνη και θειική νεομυκίνη, φορμαλδεΰδη και βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB)) αυτού του εμβολίου. Εφόσον κριθεί απαραίτητος ο εμβολιασμός, θα πρέπει να διασφαλιστεί η άμεση διαθεσιμότητα μέσων ανάνηψης σε περίπτωση ανάγκης.

Βλ. παράγραφο 4.4 για Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτού του εμβολίου σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία (άλλη από αναφυλακτική αντίδραση) στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα και τα κατάλοιπα

(αυγά και πρωτεΐνη όρνιθας, ωολευκωματίνη, καναμυκίνη και θειική νεομυκίνη, φορμαλδεΐδη και βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB)).

Όπως συνιστάται για όλα τα ενέσιμα εμβόλια, πρέπει πάντοτε να υπάρχει διαθέσιμη άμεση ιατρική αντιμετώπιση και παρακολούθηση στη σπάνια περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του εμβολίου.

Εάν το επιτρέπει η κατάσταση πανδημίας, ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβληθεί σε ασθενείς με σοβαρή εμπύρετη νόσο ή οξεία λοίμωξη.

Το Focetria δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγηθεί ενδαγγειακά.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υποδόρια χορήγηση του Focetria. Συνεπώς, οι επαγγελματίες του τομέα υγείας πρέπει να αξιολογούν τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους από τη χορήγηση του εμβολίου σε άτομα με θρομβοκυτταροπενία ή οποιοσδήποτε αιμορραγικές διαταραχές που συνιστούν αντεδείξεις για ενδομυϊκή ένεση, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων αιμορραγιών.

Η αντισωματική απάντηση σε ασθενείς με ενδογενή ή ιατρογενή ανοσοκαταστολή πιθανόν να είναι ανεπαρκής.

Μπορεί να μην πυροδοτηθεί προστατευτική απάντηση σε όλους τους εμβολιασμένους (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η χορήγηση μίας δεύτερης δόσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι δεν υπάρχει κανένα δεδομένο ασφαλείας, ανοσογονικότητας ή αποτελεσματικότητας το οποίο να υποστηρίξει την εναλλαξιμότητα του Focetria με άλλα πανδημικά εμβόλια H1N1.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Focetria (H1N1) μπορεί να συγχωρηγηθεί με μη ανοσοενισχυμένο εμβόλιο εποχικής γρίπης. Τα δεδομένα συγχωρήγησης του Focetria (H1N1) με μη ανοσοενισχυμένο εμβόλιο υπομονάδας εποχικής γρίπης σε υγιείς ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών δεν υποδήλωσαν καμία παρεμπόδιση της ανοσοποιητικής αντίδρασης για το Focetria. Η ανοσοποιητική απάντηση στα αντιγόνα της εποχικής γρίπης ήταν ικανοποιητική.

Η συγχωρήγηση δεν συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά τοπικών ή συστηματικών αντιδράσεων σε σύγκριση με τη χορήγηση του Focetria μόνο.

Η ίδια μελέτη υποδήλωσε ότι η προηγούμενη χορήγηση ανοσοενισχυμένων ή μη ανοσοενισχυμένων εμβολίων εποχικής γρίπης σε ενήλικες και ηλικιωμένους δεν προκαλεί παρεμπόδιση της ανοσοποιητικής αντίδρασης για το Focetria.

Συνεπώς, τα δεδομένα δεικνύουν ότι το Focetria μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με μη ανοσοενισχυμένα εμβόλια εποχικής γρίπης (η ανοσοποίηση θα πρέπει να διενεργείται σε ξεχωριστά άκρα).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη συγχωρήγηση του Focetria με άλλα εμβόλια.

Εάν εξετάζεται η συγχωρήγηση με άλλο εμβόλιο, η ανοσοποίηση θα πρέπει να διενεργείται σε ξεχωριστά άκρα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ενδέχεται να ενισχυθούν.

Μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό, ενδέχεται να ληφθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ορολογικές δοκιμασίες με τη μέθοδο ELISA η οποία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας-1 (HIV-1), του ιού της ηπατίτιδας C και, ιδιαιτέρως, του ιού HTLV-1. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η τεχνική Western Blot είναι αρνητική. Αυτά τα παροδικά ψευδώς θετικά αποτελέσματα πιθανόν να οφείλονται στην παραγωγή IgM σε απάντηση προς το εμβόλιο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Focetria κατά την εγκυμοσύνη. Τα δεδομένα από έγκυες γυναίκες οι οποίες εμβολιάστηκαν με διαφορετικά μη ανοσοενισχυμένα εποχικά εμβόλια δεν υποδηλώνουν δυσπλασίες ή τοξικότητα για το έμβρυο ή το νεογνό.

Μία μελέτη του πρότυπου (mock-up) εμβολίου σε ζώα δεν υπέδειξε αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Είναι δυνατό να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης του Focetria κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο, λαμβάνοντας υπόψη τις επίσημες συστάσεις.

Το Focetria είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ορισμένες από τις ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» είναι δυνατό να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κλινικές δοκιμές

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται παρατίθενται με βάση την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),
Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),
Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$),
Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$),
Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Σε μία κλινική δοκιμή σε εξέλιξη, 131 ενήλικες και 123 ηλικιωμένοι εκτέθηκαν σε δύο δόσεις εμβολίου πανδημικής γρίπης Focetria (H1N1) των 7,5 μg. Τα δεδομένα ασφάλειας για το Focetria ήταν παρόμοια με τα δεδομένα άλλων πρότυπων (mock-up) εμβολίων H5N1. Οι περισσότερες αντιδράσεις ήταν ήπιας φύσης και μικρής διάρκειας. Η επίπτωση συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν σε άτομα άνω των 60 ετών ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τον πληθυσμό των 18-60 ετών.

Πολύ συχνές:

Πόνος, σκληρία και ερύθημα, μυαλγία, κεφαλαλγία, εφίδρωση, αίσθημα κακουχίας και κόπωση

Σε κλινικές δοκιμές με διαφορετικές συνθέσεις (H5N3, H9N2 και H5N1), περίπου 3400 άτομα εκτέθηκαν στο πρότυπο (mock-up) εμβόλιο.

Οι περισσότερες αντιδράσεις ήταν ήπιας φύσης, μικρής διάρκειας και ποιοτικά όμοιες με τις προκαλούμενες από τα συμβατικά εμβόλια εποχικής γρίπης. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η ανοσοενισχυτική δράση που οδηγεί σε αυξημένη ανοσογονικότητα σχετίζεται με μια ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα τοπικών αντιδράσεων (κυρίως ήπιο άλγος) σε σύγκριση με τα συμβατικά, μη ανοσοενισχυμένα εμβόλια γρίπης. Παρατηρήθηκαν λιγότερες αντιδράσεις μετά από το δεύτερο εμβολιασμό σε σύγκριση με τον πρώτο.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές με το πρότυπο εμβόλιο παρατίθενται παρακάτω (βλ. παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα πρότυπα εμβόλια και το Focetria).

Η επίπτωση συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν σε άτομα άνω των 60 ετών ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τον πληθυσμό των 18-60 ετών.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: κεφαλαλγία
Σπάνιες: μυϊκοί σπασμοί

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: εφίδρωση
Όχι συχνές: κνίδωση
Σπάνιες: οφθαλμικό οίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Πολύ συχνές: μυαλγία
Συχνές: αρθραλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: ναυτία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: οίδημα στο σημείο της ένεσης, πόνος στο σημείο της ένεσης, σκληρία στο σημείο της ένεσης, ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης, κόπωση, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας και ρίγος
Συχνές: εκχύμωση στο σημείο της ένεσης και πυρετός
Όχι συχνές: συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
Σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση

Οι συχνές αντιδράσεις συνήθως εξαλείφονται εντός 1-2 ημερών χωρίς θεραπευτική αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών

Κλινικές μελέτες με το Focetria (H1N1)

Τα δεδομένα ασφάλειας μετά τη χορήγηση της πρώτης και της δεύτερης δόσης σε παιδιά και εφήβους υποδηλώνουν ότι το προφίλ ασφάλειας του Focetria είναι παρόμοιο με αυτό του πρότυπου (mock-up) εμβολίου το οποίο περιέχει το στέλεχος H5N1.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν την εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό 87 παιδιών ηλικίας 3 έως 8 ετών και 95 παιδιών και εφήβων ηλικίας 9 έως 17 ετών που έλαβαν το εμβόλιο των 7,5 μγ είχαν ως εξής:

	Ένεση 1	Ένεση 2
Παιδιά (3 έως 8 ετών)	N=87	N=85
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια	67%	61%
Τοπική	56%	49%
Συστηματική	32%	31%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	13%	15%
Εφηβοι (9 έως 17 ετών)	N=95	N=94
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια	67%	55%
Τοπική	60%	49%
Συστηματική	38%	26%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	11%	9%

Τα δεδομένα από παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 17 ετών υποδηλώνουν μια ελαφρά μείωση της ικανότητας πρόκλησης αντιδράσεων μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης, χωρίς αύξηση των ποσοστών πυρετού.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 3 έως 17 ετών:

Πόνος, σκλήρυνση και ερύθημα, αίσθημα κακουχίας, μυαλγία, κεφαλαλγία και κόπωση

Τα δεδομένα από 81 παιδιά ηλικίας 12 έως 35 μηνών που έλαβαν το εμβόλιο των 7,5 μg έδειξαν ότι την εβδομάδα μετά τον πρώτο εμβολιασμό 68% των ατόμων ανέφεραν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια οποιουδήποτε είδους, 49% των ατόμων ανέφεραν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και 53% των ατόμων ανέφεραν συστηματικές αντιδράσεις.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας από 12 έως 35 μηνών: Ευαισθησία, σκλήρυνση και ερύθημα, ευερεθιστότητα, ασυνήθιστο κλάμα, υπνηλία, διάρροια και αλλαγή στις συνήθειες λήψης τροφής.

Σε 14% των ατόμων ηλικίας 12 έως 35 μηνών αναφέρθηκε πυρετός ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) και σε ένα άτομο (1%) αναφέρθηκε πυρετός $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Κλινικές μελέτες με το πρότυπο (mock-up) εμβόλιο που περιέχει το στέλεχος H5N1

Διεξήχθη μια κλινική δοκιμή με ένα εμβόλιο H5N1 το οποίο συνδυάστηκε με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε 471 παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 17 ετών. Χορηγήθηκαν δύο δόσεις εμβολίου που περιείχε το στέλεχος H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) σε δοσολογία των 7,5 μg αιμοσυγκολλητίνης [HA]/δόση με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων. Αξιολογήθηκε, επίσης, η επίδραση της χορήγησης μιας αναμνηστικής δόσης 12 μήνες μετά τη δεύτερη δόση.

Η ικανότητα πρόκλησης τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων παρακολούθηθηκε κατά την εβδομάδα μετά τη χορήγηση του εμβολίου. Οι τοπικές αντιδράσεις ήταν συχνότερες κατά τις επόμενες χορηγήσεις μετά την πρώτη, σε οποιαδήποτε ηλικία.

Οι περισσότερες συστηματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν εντός 3 ημερών μετά τον εμβολιασμό και ήταν παροδικές και ήπιες, μέτριας βαρύτητας.

Σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, η συχνότητα των αντιδράσεων ανά δόση ήταν υψηλότερη σε σχέση με εκείνη που αναφέρθηκε για τους ενήλικες και τους ηλικιωμένους. Παρατηρήθηκε, επίσης, υψηλότερη συχνότητα πυρετού $>39,0^{\circ}\text{C}$.

Τα συστηματικά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν πολύ συχνά στην ηλικιακή ομάδα 6 μηνών-35 μηνών, ανά δόση, ήταν ευερεθιστότητα, ασυνήθιστο κλάμα, υπνηλία, διάρροια και αλλαγή στις συνήθειες λήψης τροφής. Σε παιδιά, τα πολύ συχνά συστηματικά ανεπιθύμητα συμβάντα περιελάμβαναν κεφαλαλγία και κόπωση. Στους εφήβους, τα πολύ συχνά συμβάντα ήταν: γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, μυαλγία, κεφαλαλγία, κόπωση, εφίδρωση, ναυτία, ρίγη.

Τα ποσοστά των ατόμων τα οποία εμφάνισαν αναμενόμενες ή μη αναμενόμενες αντιδράσεις παρέχονται παρακάτω:

	Ένεση 1	Ένεση 2
Νήπια (6 έως 35 μηνών)	N=145	N=138
Τοπική	47%	46%
Συστηματική	59%	51%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	54%	49%
Παιδιά (3 έως 8 ετών)	N=96	N=93
Τοπική	66%	58%
Συστηματική	32%	33%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%

Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	36%	31%
Εφηβοί (9 έως 17 ετών)	N=93	N=91
Τοπική	81%	70%
Συστηματική	69%	52%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	30%	27%

- Επιτήρηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Focetria (H1N1)

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία του Focetria H1N1:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος
Λεμφαδενοπάθεια.

Καρδιακές διαταραχές
Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Εξασθένηση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
Μυϊκή αδυναμία, πόνος σε άκρα.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος
Βήχας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων κνησμού, κνίδωσης ή μη ειδικού εξανθήματος, αγγειοιδήματος.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, και διάρροια.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, συγκοπή. Νευρολογικές διαταραχές, όπως νευραλγία, παραισθησία, σπασμοί και νευρίτιδα.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτική αντίδραση συμπεριλαμβανόμενα δύσπνοια, βρογχικούς σπασμούς, λαρυγγικό οίδημα τα οποία σε σπάνιες περιπτώσεις οδήγησαν σε καταπληξία.

Επιπλέον, από την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία των τριδύναμων εμβολίων εποχικής γρίπης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και των ανοσοενισχυμένων με MF59C.1 τριδύναμων εμβολίων εποχικής γρίπης με σύσταση όμοια με εκείνη του Focetria (επιφανειακό αντιγόνο, αδρανοποιημένο, ανοσοενισχυμένο με MF59C.1), εγκεκριμένων για χρήση σε ηλικιωμένους άνω των 65 ετών, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σπάνιες:
Παροδική θρομβοπενία.

Πολύ σπάνιες:

Αγγειίτιδα με παροδική νεφρική εμπλοκή και εξιδρωματικό πολύμορφο ερύθημα.
Νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλομυελίτιδα και σύνδρομο Guillain Barré.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εμβόλιο γρίπης, κωδικός ATC: J07BB02

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων».
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αναθεωρεί τακτικά οποιαδήποτε νέα πληροφορία η οποία ενδέχεται να καταστεί διαθέσιμη και αυτή η ΠΧΠ θα ενημερωθεί, όπως κριθεί απαραίτητο.

Τα πρότυπα εμβόλια περιέχουν αντιγόνα γρίπης τα οποία διαφέρουν από εκείνα στους ιούς γρίπης οι οποίοι κυκλοφορούν μέχρι σήμερα. Αυτά τα αντιγόνα μπορούν να θεωρηθούν ως 'νέα' αντιγόνα και επιτυγχάνουν την προσομοίωση μιας κατάστασης όπου ο στοχευόμενος για τον εμβολιασμό πληθυσμός είναι ανοσολογικά παρθένος. Τα δεδομένα που λαμβάνονται από το πρότυπο εμβόλιο θα υποστηρίξουν μια στρατηγική εμβολιασμού η οποία είναι πιθανό ότι θα χρησιμοποιηθεί για το πανδημικό εμβόλιο: τα δεδομένα κλινικής ανοσογονικότητας, ασφάλειας και ικανότητας πρόκλησης αντιδράσεων τα οποία λαμβάνονται με τα πρότυπα εμβόλια είναι σχετικά για τα πανδημικά εμβόλια.

Οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες με το Focetria (H1N1) παρέχουν:

- Διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν μετά τη χορήγηση μίας ή δύο δόσεων Focetria (H1N1) σε υγιή παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 17 ετών και σε υγιείς ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων.

Οι κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε μία έκδοση του Focetria που περιέχει HA και προέρχεται από το στέλεχος A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) την ημέρα 1 και την ημέρα 22 παρέχουν:

- Δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας σε υγιή παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών και σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων.

Ανοσοποιητική απάντηση στο Focetria (H1N1)

- Μελέτες σε ενήλικες και ηλικιωμένους

Τα αποτελέσματα ανοσογονικότητας με δύο δόσεις πανδημικού εμβολίου Focetria (H1N1) των 7,5 μg από την κλινική δοκιμή σε εξέλιξη σε ενήλικες και ηλικιωμένους εμφανίζονται παρακάτω.

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του A/H1N1 σε ενήλικες όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) μετά από τη χορήγηση 7,5 μg του Focetria ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	Ενήλικες (18-60 ετών)			
	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση (ημέρα 22)		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση (ημέρα 43)	
	Σύνολο N=120	Αρχικά οροαρνητικοί N=46	Σύνολο N=120	Αρχικά οροαρνητικοί N=46

Ποσοστό οροπροστασίας (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* μετρημένο με τη δοκιμασία HI

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της HI

	Ηλικιωμένοι (άνω των 60 ετών)			
Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση (ημέρα 22)		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση (ημέρα 43)	
	Σύνολο N=117	Αρχικά οροαρνητικοί N=25	Σύνολο N=117	Αρχικά οροαρνητικοί N=25
Ποσοστό οροπροστασίας (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Μελέτες σε παιδιά

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H1N1 σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 έως 17 ετών όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) μετά από τη χορήγηση 7,5 µg Focetria ήταν ως εξής:

	Παιδιά και έφηβοι (9 έως 17 ετών)			
Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση (ημέρα 22)		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση (ημέρα 43)	
	Σύνολο N=88	Αρχικά οροαρνητικοί N=51	Σύνολο N=88	Αρχικά οροαρνητικοί N=51
Ποσοστό οροπροστασίας (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)
GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* μετρημένο με τη δοκιμασία HI

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της HI

^ Από την ίδια μελέτη θα προκύψουν συμπληρωματικά δεδομένα.

Τα δεδομένα σχετικά με την απάντηση σε μια δεύτερη δόση που χορηγήθηκε μετά από τρεις εβδομάδες έδειξαν αύξηση του συνολικού μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) από 793 σε 1065 (N=88) και αύξηση του GMT από 522 σε 870 σε παιδιά που ήταν αρχικά οροαρνητικά (N=51).

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H1N1 σε παιδιά ηλικίας 3 έως 8 ετών όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) μετά από τη χορήγηση 7,5 µg Focetria ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	Παιδιά (3 έως 8 ετών)			
	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση (ημέρα 22)		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση (ημέρα 43)	
	Σύνολο N=70	Αρχικά οροαρνητικοί N=48	Σύνολο N=70	Αρχικά οροαρνητικοί N=48
Ποσοστό οροπροστασίας (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Τα δεδομένα σχετικά με την απάντηση σε μια δεύτερη δόση που χορηγήθηκε μετά από τρεις εβδομάδες έδειξαν αύξηση του συνολικού μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) από 319 σε 702 (N=70) και αύξηση του GMT από 247 σε 726 σε παιδιά που ήταν αρχικά οροαρνητικά (N=48).

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H1N1 σε παιδιά ηλικίας 12 έως 35 μηνών όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) μετά από τη χορήγηση 7,5 µg Focetria ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	Παιδιά (12 έως 35 μηνών)	
	Σύνολο N=80	Αρχικά οροαρνητικοί N=53
Ποσοστό οροπροστασίας (Ημέρα 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (Ημέρα 22 έως Ημέρα 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (Ημέρα 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την απάντηση σε μια δεύτερη δόση που χορηγήθηκε μετά από τρεις εβδομάδες έδειξαν αύξηση του συνολικού μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) από 333 σε 976 (N=871) και αύξηση του GMT από 237 σε 776 σε παιδιά που ήταν αρχικά οροαρνητικά (N=46).

Ανοσοποιητική απάντηση στο πρότυπο εμβόλιο H5N1:

- Μελέτες σε ενήλικες και ηλικιωμένους

Μια κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε με ένα εμβόλιο H5N1 συνδυασμένο με ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε 486 υγιείς ενήλικες εθελοντές. Χορηγήθηκαν δύο δόσεις εμβολίου που περιείχε το στέλεχος H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) σε δοσολογία των 7,5 µg αιμοσυγκολλητίνης [HA]/δόση με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων.

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H5N1 A/Vietnam/1194/2004 σε ενήλικες όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Ποσοστό ορομετατροπής	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Συντελεστής ορομετατροπής	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* μετρημένο με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H5N1 A/Vietnam/1194/2004 σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Ποσοστό ορομετατροπής	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Συντελεστής ορομετατροπής	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

*μετρημένο με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

**γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

Τα περιορισμένα δεδομένα που είναι διαθέσιμα σχετικά με τη διάρκεια ζωής των αντισωμάτων στους ηλικιωμένους που έχουν εμβολιαστεί με το πρότυπο (mock-up) εμβόλιο H5N1 έδειξαν ότι έως 50% των ατόμων πέτυχαν οροπροστασία μετά από έξι μήνες.

Διασταυρούμενη αντίδραση εξαιρετικά παθογόνων παραλλαγών του στελέχους A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω.

Διεξήχθησαν αναλύσεις ανοσογονικότητας για το στέλεχος του ιού της γρίπης A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23, κλάδος 2.2) με HI, SRH και MN και για το στέλεχος του ιού της γρίπης A/H5N1/Indonesia (κλάδος 2.1) με HI και MN, σε ορούς που συλλέχθηκαν 3 εβδομάδες μετά από το δεύτερο εμβολιασμό (ημέρα 43) και 3 εβδομάδες μετά από τον επαναληπτικό εμβολιασμό (ημέρα 223).

Και στις δύο ηλικιακές ομάδες οι ανταποκρίσεις προς τα ετερόλογα στελέχη αυξήθηκαν σημαντικά μετά από τον επαναληπτικό εμβολιασμό με πρότυπο (mock-up) εμβόλιο σε όλες τις αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν.

• Μελέτες σε παιδιά

Διεξήχθη μια κλινική δοκιμή με ένα εμβόλιο H5N1 το οποίο συνδυάστηκε με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε 471 παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 17 ετών. Χορηγήθηκαν δύο δόσεις εμβολίου που περιείχε το στέλεχος H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) σε δοσολογία των 7,5 μg αιμοσυγκολλητίνης [HA]/δόση με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων.

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του στελέχους H5N1 A/Vietnam/1194/2004 σε νήπια ηλικίας από 6 έως 35 μηνών που μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντίσωμα αντι-HA	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Ποσοστό ορομετατροπής	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Συντελεστής ορομετατροπής	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* που μετράται με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του στελέχους H5N1 A/Vietnam/1194/2004 σε παιδιά ηλικίας από 3 έως 8 ετών που μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντίσωμα αντι-HA	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Ποσοστό ορομετατροπής	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Συντελεστής ορομετατροπής	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* που μετράται με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του στελέχους H5N1 A/Vietnam/1194/2004 στους εφήβους ηλικίας από 9 έως 17 ετών που μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντίσωμα αντι-HA	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Ποσοστό ορομετατροπής	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Συντελεστής ορομετατροπής	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* που μετράται με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

• Υποστηρικτικές μελέτες

Σε δύο μελέτες εύρεσης δόσης, 78 ενήλικες έλαβαν ανοσοενισχυμένο πρότυπο (mock-up) εμβόλιο (H5N3 ή H9N2). Δύο δόσεις του εμβολίου με το στέλεχος H5N3 (A/Duck/Singapore/97) σε 3 διαφορετικές δοσολογίες (7,5, 15 και 30 μg HA/δόση) χορηγήθηκαν σε απόσταση τριών εβδομάδων. Τα δείγματα ορού δοκιμάστηκαν έναντι του αρχικού H5N3 και επίσης έναντι ενός αριθμού H5N1 απομονωμένων στελεχών.

Οι ορολογικές απαντήσεις που ελήφθησαν με τη δοκιμασία SRH κατέδειξαν ότι το 100% των ατόμων πέτυχαν οροπροστασία και το 100% ορομετατροπή μετά από δύο ενέσεις των 7,5 μg . Βρέθηκε επίσης ότι το ανοσοενισχυμένο εμβόλιο δημιούργησε αντισώματα τα οποία παρείχαν διασταυρούμενη προστασία έναντι των στελεχών H5N1 που απομονώθηκαν το 2003 και 2004, τα οποία εμφανίζουν κάποια αντιγονική απόκλιση σε σύγκριση με τα αρχικά στελέχη.

Δύο δόσεις εμβολίου που περιείχαν το στέλεχος H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) σε 4 διαφορετικές δοσολογίες (3,75, 7,5, 15 και 30 μg HA/δόση) χορηγήθηκαν σε απόσταση τεσσάρων εβδομάδων. Οι ορολογικές απαντήσεις που ελήφθησαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) κατέδειξαν ότι το 92% των ατόμων πέτυχαν οροπροστασία και το 75% ορομετατροπή μετά από δύο ενέσεις των 7,5 μg .

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν εφαρμόζεται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα τα οποία ελήφθησαν με το πρότυπο (mock-up) εμβόλιο (εμβόλιο H5N1 ανοσοενισχυμένο με MF59C.1) και με το εμβόλιο εποχικής γρίπης που περιέχει τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 δεν αποκαλύπτουν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους, με βάση συμβατικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, καθώς και την τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο,
Χλωριούχο κάλιο,
Δισόξινο φωσφορικό κάλιο,
Όξινο φωσφορικό νάτριο διένυδρο,
Χλωριούχο μαγνήσιο εξαένυδρο,
Χλωριούχο μαγνήσιο διένυδρο,
Κιτρικό νάτριο,
Κιτρικό οξύ,
Ενέσιμο ύδωρ.

Για τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα, βλ. παράγραφο 2.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

1 χρόνος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βρωμοβουτυλίου). Συσκευασίες των 1 και 10 δόσεων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χρήση, το εμβόλιο πρέπει να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Ανακινήστε απαλά πριν τη χρήση.
Κάθε εμβόλιο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή κάθε υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

02 Μαΐου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02/2010

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτό το προϊόν είναι διαθέσιμες στη διαδικτυακή τοποθεσία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Focetria ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων

Εμβόλιο πανδημικής γρίπης (επιφανειακό αντιγόνο, αδρανοποιημένο, ανοσοενισχυμένο)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Επιφανειακά αντιγόνα του ιού της γρίπης (αιμοσυγκολλητίνη και νευραμινιδάση)* του στελέχους:

Στέλεχος παρόμοιο με το A/California/7/2009 (H1N1)v (X-181) 7,5 μικρογραμμάρια**
ανά δόση των 0,5 ml

* καλλιεργημένα σε αυγά

** εκφραζόμενο σε μικρογραμμάρια αιμοσυγκολλητίνης.

Ανοσοενισχυτικός παράγοντας MF59C.1 που περιέχει:

σκουαλένιο

9,75 χιλιοστά του γραμμαρίου

polysorbate 80

1,175 χιλιοστά του γραμμαρίου

τριελαϊκός εστέρας σορβιτάνης

1,175 χιλιοστά του γραμμαρίου

Έκδοχα:

θειομερσάλη

0,05 χιλιοστά του γραμμαρίου

Αυτό το εμβόλιο είναι σύμφωνο με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας / Π.Ο.Υ. και την απόφαση της Ευρωπαϊκής Ένωσης / Ε.Ε. για την πανδημία.

Αυτός είναι ένας περιέκτης πολλαπλών δόσεων.

Βλ. παράγραφο 6.5 για τον αριθμό των δόσεων ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα.

Λευκό γαλακτώδες υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από τη γρίπη σε μια επισήμως δηλωθείσα κατάσταση πανδημίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Το εμβόλιο πανδημικής γρίπης πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις Επίσημες Οδηγίες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι συστάσεις δόσης λαμβάνουν υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα τα οποία προέρχονται από κλινικές μελέτες σε εξέλιξη σε υγιή άτομα τα περισσότερα εκ των οποίων έλαβαν μία μεμονωμένη δόση Focetria (H1N1), καθώς και από κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα που έλαβαν δύο δόσεις μίας έκδοσης του Focetria που περιέχει HΑ και προέρχεται από το στέλεχος A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Τα δεδομένα σχετικά με μία ή και με τις δύο εκδόσεις του Focetria που αφορούν σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες είναι περιορισμένα (ενήλικες άνω των 60 ετών) ή δεν υπάρχουν (παιδιά κάτω των 6 μηνών), όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

Δοσολογία:

Ενήλικες (18-60 ετών):

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Τα δεδομένα ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν σε κλινικές μελέτες τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση του Focetria (H1N1), δεικνύουν ότι μία μεμονωμένη δόση ενδέχεται να επαρκεί. Σε περίπτωση που χορηγηθεί μια δεύτερη δόση, θα πρέπει να υπάρχει ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης.

Ηλικιωμένοι (άνω των 60 ετών):

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Θα πρέπει να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση εμβολίου μετά από ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων. Βλ. παράγραφο 5.1.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 9 έως 17 ετών:

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Τα δεδομένα ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν σε κλινικές μελέτες τρεις εβδομάδες μετά τη χορήγηση του Focetria (H1N1), υποδεικνύουν ότι μία μεμονωμένη δόση ενδέχεται να επαρκεί. Σε περίπτωση που χορηγηθεί μια δεύτερη δόση, θα πρέπει να υπάρχει ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης.

Παιδιά ηλικίας από 3 έως 8 ετών:

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Τα δεδομένα ανοσογονικότητας δεικνύουν επιπλέον ανοσοποιητική απάντηση σε περίπτωση χορήγησης μιας δεύτερης δόσης των 0,5 ml μετά το πέρας τριών εβδομάδων.

Η χορήγηση μιας δεύτερης δόσης πρέπει να βασίζεται στα δεδομένα που παρέχονται στην ενότητα 5.1.

Παιδιά ηλικίας από 6 έως 35 μηνών:

Μία δόση των 0,5 ml σε μια επιλεγμένη ημερομηνία.

Θα πρέπει να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση εμβολίου μετά από ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών εβδομάδων.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών:

Προς το παρόν δεν συνιστάται εμβολιασμός σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση κατά προτίμηση στο δελτοειδή μυ ή στο πρόσθιο και έξω τμήμα του μηρού (ανάλογα με τη μυϊκή μάζα).

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό αναφυλακτικής (δηλ. απειλητικής για τη ζωή) αντίδρασης σε οποιοδήποτε από τα συστατικά ή ίχνη καταλοίπων (αυγά και πρωτεΐνες όρνιθας, ωολευκωματίνη, καναμυκίνη και θειική νεομυκίνη, φορμαλδεΰδη και βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμωνίο (CTAB)) αυτού του εμβολίου. Εφόσον κριθεί απαραίτητος ο εμβολιασμός, θα πρέπει να έχει διασφαλιστεί η άμεση διαθεσιμότητα μέσων ανάνηψης σε περίπτωση ανάγκης.

Βλ. παράγραφο 4.4. για Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτού του εμβολίου σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία (άλλη από αναφυλακτική αντίδραση) στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα, και τα κατάλοιπα (αυγά και πρωτεΐνη όρνιθας, ωολευκωματίνη, καναμυκίνη και θειική νεομυκίνη, φορμαλδεΰδη και βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμώνιο (CTAB)).

Όπως συνιστάται για όλα τα ενέσιμα εμβόλια, πρέπει πάντοτε να υπάρχει διαθέσιμη άμεση ιατρική αντιμετώπιση και παρακολούθηση στη σπάνια περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του εμβολίου.

Εάν το επιτρέπει η κατάσταση πανδημίας, ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβληθεί σε ασθενείς με σοβαρή εμπύρετη νόσο ή οξεία λοίμωξη.

Το Focetria δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγηθεί ενδαγγειακά.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υποδόρια χορήγηση του Focetria. Συνεπώς, οι επαγγελματίες του τομέα υγείας πρέπει να αξιολογούν τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους από τη χορήγηση του εμβολίου σε άτομα με θρομβοκυτταροπενία ή οποιοσδήποτε αιμορραγικές διαταραχές που συνιστούν αντεδείξεις για ενδομυϊκή ένεση, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων αιμορραγιών.

Η αντισωματική απάντηση σε ασθενείς με ενδογενή ή ιατρογενή ανοσοκαταστολή πιθανόν να είναι ανεπαρκής.

Μπορεί να μην προκληθεί προστατευτική απάντηση σε όλους τους εμβολιασμένους (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η χορήγηση μίας δεύτερης δόσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι δεν υπάρχει κανένα δεδομένο ασφαλείας, ανοσογονικότητας ή αποτελεσματικότητας το οποίο να υποστηρίζει την εναλλαξιμότητα του Focetria με άλλα πανδημικά εμβόλια H1N1.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Focetria (H1N1) μπορεί να συγχωρηγηθεί με μη ανοσοενισχυμένο εμβόλιο εποχικής γρίπης. Τα δεδομένα συγχωρήγησης του Focetria (H1N1) με μη ανοσοενισχυμένο εμβόλιο υπομονάδας εποχικής γρίπης σε υγιείς ενήλικες ηλικίας 18 έως 60 ετών δεν υποδήλωσαν καμία παρεμπόδιση της ανοσοποιητικής αντίδρασης για το Focetria. Η ανοσοποιητική απάντηση στα αντιγόνα της εποχικής γρίπης ήταν ικανοποιητική.

Η συγχωρήγηση δεν συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά τοπικών ή συστηματικών αντιδράσεων σε σύγκριση με τη χορήγηση του Focetria μόνο.

Η ίδια μελέτη υποδήλωσε ότι η προηγούμενη χορήγηση ανοσοενισχυμένων ή μη ανοσοενισχυμένων εμβολίων εποχικής γρίπης σε ενήλικες και ηλικιωμένους δεν προκαλεί παρεμπόδιση της ανοσοποιητικής αντίδρασης για το Focetria.

Συνεπώς, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το Focetria μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με μη ανοσοενισχυμένα εμβόλια εποχικής γρίπης (η ανοσοποίηση θα πρέπει να διενεργείται σε ξεχωριστά άκρα).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη συγχωρήγηση του Focetria με άλλα εμβόλια.

Εάν ενδείκνυται η συγχωρήγηση με άλλο εμβόλιο, η ανοσοποίηση θα πρέπει να διενεργείται σε ξεχωριστά άκρα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ενδέχεται να ενισχυθούν.

Μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό, έχουν παρατηρηθεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ορολογικές δοκιμασίες με τη μέθοδο ELISA η οποία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας-1 (HIV-1), του ιού της ηπατίτιδας C και, ιδιαιτέρως, του ιού

HTLV-1. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η τεχνική Western Blot είναι αρνητική. Αυτές οι παροδικές ψευδώς θετικές αντιδράσεις πιθανόν να οφείλονται στην παραγωγή IgM σε απάντηση στο εμβόλιο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Focetria κατά την εγκυμοσύνη. Τα δεδομένα από έγκυες γυναίκες οι οποίες εμβολιάστηκαν με διαφορετικά μη ανοσοενισχυμένα εποχικά εμβόλια δεν υποδηλώνουν δυσπλασίες ή τοξικότητα για το έμβρυο ή το νεογνό.

Μία μελέτη του πρότυπου (mock-up) εμβολίου σε ζώα δεν υπέδειξε αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Είναι δυνατό να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης του Focetria κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο, λαμβάνοντας υπόψη τις επίσημες συστάσεις.

Το Focetria είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ορισμένες από τις ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» είναι δυνατό να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Κλινικές δοκιμές

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται παρατίθενται με βάση την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$),

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας:

Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Σε μία κλινική δοκιμή σε εξέλιξη, 131 ενήλικες και 123 ηλικιωμένοι εκτέθηκαν σε δύο δόσεις εμβολίου πανδημικής γρίπης Focetria (H1N1) των 7,5 μg. Τα δεδομένα ασφάλειας για το Focetria ήταν παρόμοια με τα δεδομένα άλλων πρότυπων (mock-up) εμβολίων H5N1. Οι περισσότερες αντιδράσεις ήταν ήπιας φύσης και μικρής διάρκειας. Η επίπτωση συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν σε άτομα άνω των 60 ετών ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τον πληθυσμό των 18-60 ετών.

Πολύ συχνές:

Πόνος, σκληρία και ερύθημα, μυαλγία, κεφαλαλγία, εφίδρωση, αίσθημα κακουχίας και κόπωση

Σε κλινικές δοκιμές με διαφορετικές συνθέσεις (H5N3, H9N2 και H5N1), περίπου 3400 άτομα εκτέθηκαν στο υπογύφιο εμβόλιο.

Οι περισσότερες αντιδράσεις ήταν ήπιας φύσης, μικρής διάρκειας και ποιοτικά όμοιες με τις προκαλούμενες από τα συμβατικά εμβόλια εποχικής γρίπης. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η ανοσοενισχυτική δράση που οδηγεί σε αυξημένη ανοσογονικότητα σχετίζεται με μια ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα τοπικών αντιδράσεων (κυρίως ήπιο άλγος) σε σύγκριση με τα συμβατικά, μη ανοσοενισχυμένα εμβόλια γρίπης. Παρατηρήθηκαν λιγότερες αντιδράσεις μετά από το δεύτερο εμβολιασμό σε σύγκριση με τον πρώτο.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές με το πρότυπο εμβόλιο παρατίθενται παρακάτω (βλ. παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα πρότυπα εμβόλια και το Focetria).

Η επίπτωση συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν σε άτομα άνω των 60 ετών ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τον πληθυσμό των 18-60 ετών.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: κεφαλαλγία

Σπάνιες: μυϊκοί σπασμοί

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: εφίδρωση

Όχι συχνές: κνίδωση

Σπάνιες: οφθαλμικό οίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Πολύ συχνές: μυαλγία

Συχνές: αρθραλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: ναυτία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: οίδημα στο σημείο της ένεσης, πόνος στο σημείο της ένεσης, σκληρία στο σημείο της ένεσης, ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης, κόπωση, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας και ρίγος

Συχνές: εκχύμωση στο σημείο της ένεσης και πυρετός

Όχι συχνές: συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη

Σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση

Οι συχνές αντιδράσεις συνήθως εξαλείφονται εντός 1-2 ημερών χωρίς θεραπευτική αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών

Κλινικές μελέτες με το Focetria (H1N1)

Τα δεδομένα ασφάλειας μετά τη χορήγηση της πρώτης και της δεύτερης δόσης σε παιδιά και εφήβους υποδηλώνουν ότι το προφίλ ασφάλειας του Focetria είναι παρόμοιο με αυτό του πρότυπου (mock-up) εμβολίου το οποίο περιέχει το στέλεχος H5N1.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν την εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό 87 παιδιών ηλικίας 3 έως 8 ετών και 95 παιδιών και εφήβων ηλικίας 9 έως 17 ετών που έλαβαν το εμβόλιο των 7,5 μγ είχαν ως εξής:

	Ένεση 1	Ένεση 2
Παιδιά (3 έως 8 ετών)	N=87	N=85
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια	67%	61%
Τοπική	56%	49%
Συστηματική	32%	31%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3% / 0% / 0%	1% / 1% / 0%
Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	13%	15%
Εφηβοι (9 έως 17 ετών)	N=95	N=94
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια	67%	55%
Τοπική	60%	49%
Συστηματική	38%	26%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%

Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	11%	9%
-------------------------------------	-----	----

Τα δεδομένα από παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 17 ετών υποδηλώνουν μια ελαφρά μείωση της ικανότητας πρόκλησης αντιδράσεων μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης, χωρίς αύξηση των ποσοστών πυρετού.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 3 έως 17 ετών:

Πόνος, σκλήρυνση και ερύθημα, αίσθημα κακουχίας, μυαλγία, κεφαλαλγία και κόπωση

Τα δεδομένα από 81 παιδιά ηλικίας 12 έως 35 μηνών που έλαβαν το εμβόλιο των 7,5 μg έδειξαν ότι την εβδομάδα μετά τον πρώτο εμβολιασμό 68% των ατόμων ανέφεραν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια οποιουδήποτε είδους, 49% των ατόμων ανέφεραν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και 53% των ατόμων ανέφεραν συστηματικές αντιδράσεις.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας από 12 έως 35 μηνών:

Πόνος, σκλήρυνση και ερύθημα, ευερεθιστότητα, ασυνήθιστο κλάμα, υπνηλία, διάρροια και αλλαγή στις συνήθειες λήψης τροφής.

Σε 14% των ατόμων ηλικίας 12 έως 35 μηνών αναφέρθηκε πυρετός ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) και σε ένα άτομο (1%) αναφέρθηκε πυρετός $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Κλινικές μελέτες με το πρότυπο (mock-up) εμβόλιο που περιέχει το στέλεχος H5N1

Διεξήχθη μια κλινική δοκιμή με ένα εμβόλιο H5N1 το οποίο συνδυάστηκε με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε 471 παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 17 ετών. Χορηγήθηκαν δύο δόσεις εμβολίου που περιείχε το στέλεχος H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) σε δοσολογία των 7,5 μg αιμοσυγκολλητίνης [HA]/δόση με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων. Αξιολογήθηκε, επίσης, η επίδραση της χορήγησης μιας αναμνηστικής δόσης 12 μήνες μετά τη δεύτερη δόση.

Η ικανότητα πρόκλησης τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων παρακολουθήθηκε κατά την εβδομάδα μετά τη χορήγηση του εμβολίου. Οι τοπικές αντιδράσεις ήταν συχνότερες κατά τις επόμενες χορηγήσεις μετά την πρώτη, σε οποιαδήποτε ηλικία.

Οι περισσότερες συστηματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν εντός 3 ημερών μετά τον εμβολιασμό και ήταν παροδικές και ήπιες, μέτριας βαρύτητας.

Σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, η συχνότητα των αντιδράσεων ανά δόση ήταν υψηλότερη σε σχέση με εκείνη που αναφέρθηκε για τους ενήλικες και τους ηλικιωμένους. Παρατηρήθηκε, επίσης, υψηλότερη συχνότητα πυρετού $>39,0^{\circ}\text{C}$.

Τα συστηματικά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν πολύ συχνά στην ηλικιακή ομάδα 6 μηνών-35 μηνών, ανά δόση, ήταν ευερεθιστότητα, ασυνήθιστο κλάμα, υπνηλία, διάρροια και αλλαγή στις συνήθειες λήψης τροφής. Σε παιδιά, τα πολύ συχνά συστηματικά ανεπιθύμητα συμβάντα περιελάμβαναν κεφαλαλγία και κόπωση. Στους εφήβους, τα πολύ συχνά συμβάντα ήταν: γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, μυαλγία, κεφαλαλγία, κόπωση, εφίδρωση, ναυτία, ρίγη.

Τα ποσοστά των ατόμων τα οποία εμφάνισαν αναμενόμενες ή μη αναμενόμενες αντιδράσεις παρέχονται παρακάτω:

	Ένεση 1	Ένεση 2
Νήπια (ω)	N=145	N=138
Τοπική	47%	46%
Συστηματική	59%	51%

Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7% / 1% / 0%	12% / 3% / 0%
Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	54%	49%
Παιδιά (3 έως 8 ετών)	N=96	N=93
Τοπική	66%	58%
Συστηματική	32%	33%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4% / 1% / 0%	2% / 0% / 0%
Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	36%	31%
Εφηβοί (9 έως 17 ετών)	N=93	N=91
Τοπική	81%	70%
Συστηματική	69%	52%
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0% / 0% / 0%	1% / 0% / 0%
Οποιοδήποτε άλλο ανεπιθύμητο συμβάν	30%	27%

- Επιτήρηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Focetria (H1N1)

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία του Focetria H1N1:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος
Λεμφοδενοπάθεια.

Καρδιακές διαταραχές
Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Εξασθένιση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
Μυϊκή αδυναμία, πόνος σε άκρα.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος
Βήχας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων κνησμού, κνίδωσης ή μη ειδικού εξανθήματος, αγγειοιδήματος.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
Γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος και διάρροια.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, συγκοπή. Νευρολογικές διαταραχές, όπως νευραλγία, παραισθησία, σπασμοί και νευρίτιδα.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτική αντίδραση συμπεριλαμβανόμενα δύσπνοια, βρογχικούς σπασμούς, λαρυγγικό οίδημα τα οποία σε σπάνιες περιπτώσεις οδήγησαν σε καταπληξία.

Επιπλέον, από την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία των τριδύναμων εμβολίων εποχικής γρίπης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και των ανοσοενισχυμένων με MF59C.1 τριδύναμων εμβολίων εποχικής

γρίπης με εκείνη του Focetria (επιφανειακό αντιγόνο, αδρανοποιημένο, ανοσοενισχυμένο με MF59C.1), εγκεκριμένων για χρήση σε ηλικιωμένους άνω των 65 ετών, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σπάνιες:

Παροδική θρομβοπενία.

Πολύ σπάνιες:

Αγγειίτιδα με παροδική νεφρική εμπλοκή και εξιδρωματικό πολύμορφο ερύθημα. Νευρολογικές διαταραχές, όπως εγκεφαλομυελίτιδα και σύνδρομο Guillain Barré.

Θειομερσάλη:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει θειομερσάλη (μια οργανοϋδραργυρική ένωση) ως συντηρητικό και συνεπώς είναι δυνατόν να εμφανιστούν αντιδράσεις ευαισθητοποίησης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εμβόλιο γρίπης, κωδικός ATC: J07BB02

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων». Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αναθεωρεί τακτικά οποιαδήποτε νέα πληροφορία η οποία ενδέχεται να καταστεί διαθέσιμη και αυτή η ΠΧΠ θα ενημερωθεί, όπως κριθεί απαραίτητο.

Τα πρότυπα εμβόλια περιέχουν αντιγόνα γρίπης τα οποία διαφέρουν από εκείνα που υπάρχουν στους ιούς γρίπης οι οποίοι κυκλοφορούν μέχρι σήμερα. Αυτά τα αντιγόνα μπορούν να θεωρηθούν ως 'νέα' αντιγόνα και επιτυγχάνουν την προσομοίωση μιας κατάστασης όπου ο στοχευόμενος για τον εμβολιασμό πληθυσμός είναι ανοσολογικά παρθένος.

Τα δεδομένα που λαμβάνονται από το πρότυπο εμβόλιο θα υποστηρίξουν μια στρατηγική εμβολιασμού η οποία είναι πιθανό ότι θα χρησιμοποιηθεί για το πανδημικό εμβόλιο: τα δεδομένα κλινικής ανοσογονικότητας, ασφάλειας και ικανότητας πρόκλησης αντιδράσεων τα οποία λαμβάνονται με τα πρότυπα εμβόλια είναι σχετικά για τα πανδημικά εμβόλια.

Οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες με το Focetria (H1N1) παρέχουν:

- Διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας τα οποία ελήφθησαν μετά τη χορήγηση μίας ή δύο δόσεων Focetria (H1N1) σε υγιή παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 17 ετών και σε υγιείς ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων.

Οι κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε μία έκδοση του Focetria που περιέχει HA και προέρχεται από το στέλεχος A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) την ημέρα 1 και την ημέρα 22 παρέχουν:

- Δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας σε υγιή παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών και σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων.

Ανοσοποιητική απάντηση στο Focetria (H1N1)

- Μελέτες σε ενήλικες και ηλικιωμένους

Τα αποτελέσματα ανοσογονικότητας με δύο δόσεις πανδημικού εμβολίου Focetria (H1N1) των 7,5 µg από την κλινική δοκιμή σε εξέλιξη σε ενήλικες και ηλικιωμένους εμφανίζονται παρακάτω.

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του A/H1N1 σε ενήλικες όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) μετά από τη χορήγηση 7,5 μg του Focetria ήταν ως εξής:

	Ενήλικες (18-60 ετών)			
Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση (ημέρα 22)		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση (ημέρα 43)	
	Σύνολο N=120	Αρχικά οροαρνητικοί N=46	Σύνολο N=120	Αρχικά οροαρνητικοί N=46
Ποσοστό οροπροστασίας (95% CI)	96% (91-99)	98% (88-100)	100% (97-100)	100% (92-100)
GMR (95% CI)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (95% CI)	88% (81-93)	98% (88-100)	95% (89-98)	100% (92-100)

* μετρημένο με τη δοκιμασία HI

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της HI

	Ηλικιωμένοι (άνω των 60 ετών)			
Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση (ημέρα 22)		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση (ημέρα 43)	
	Σύνολο N=117	Αρχικά οροαρνητικοί N=25	Σύνολο N=117	Αρχικά οροαρνητικοί N=25
Ποσοστό οροπροστασίας (95% CI)	73% (64-80)	60% (39-79)	88% (81-93)	84% (64-95)
GMR (95% CI)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (95% CI)	43% (34-52)	60% (39-79)	62% (53-71)	84% (64-95)

- Μελέτες σε παιδιά

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H1N1 σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 έως 17 ετών όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) μετά από τη χορήγηση 7,5 μg Focetria ήταν ως εξής:

	Παιδιά και έφηβοι (9 έως 17 ετών)			
Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση (ημέρα 22)		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση (ημέρα 43)	
	Σύνολο N=88	Αρχικά οροαρνητικοί N=51	Σύνολο N=88	Αρχικά οροαρνητικοί N=51
Ποσοστό οροπροστασίας (95% CI)	97% (90-99)	94% (84-99)	99% (94-100)	98% (90-100)

GMR (95% CI)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (95% CI)	94% (87-98)	94% (84-99)	94% (87-98)	98% (90-100)

* μετρημένο με τη δοκιμασία HI

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της HI

^ Από την ίδια μελέτη θα προκύψουν συμπληρωματικά δεδομένα.

Τα δεδομένα σχετικά με την απάντηση σε μια δεύτερη δόση που χορηγήθηκε μετά από τρεις εβδομάδες έδειξαν αύξηση του συνολικού μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) από 793 σε 1065 (N=88) και αύξηση του GMT από 522 σε 870 σε παιδιά που ήταν αρχικά οροαρνητικά (N=51).

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H1N1 σε παιδιά ηλικίας 3 έως 8 ετών όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) μετά από τη χορήγηση 7,5 µg Focetria ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	Παιδιά (3 έως 8 ετών)			
	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση (ημέρα 22)		21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση (ημέρα 43)	
	Σύνολο N=70	Αρχικά οροαρνητικοί N=48	Σύνολο N=70	Αρχικά οροαρνητικοί N=48
Ποσοστό οροπροστασίας (95% CI)	100% (95-100)	100% (93-100)	100% (95-100)	100% (93-100)
GMR (95% CI)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (95% CI)	99% (92-100)	100% (93-100)	99% (92-100)	100% (93-100)

Τα δεδομένα σχετικά με την απάντηση σε μια δεύτερη δόση που χορηγήθηκε μετά από τρεις εβδομάδες έδειξαν αύξηση του συνολικού μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) από 319 σε 702 (N=70) και αύξηση του GMT από 247 σε 726 σε παιδιά που ήταν αρχικά οροαρνητικά (N=48).

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H1N1 σε παιδιά ηλικίας 12 έως 35 μηνών όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) μετά από τη χορήγηση 7,5 µg Focetria ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	Παιδιά (12 έως 35 μηνών)	
	Σύνολο N=80	Αρχικά οροαρνητικοί N=53
Ποσοστό οροπροστασίας (Ημέρα 22)	99% (95% CI: 93-100)	100% (95% CI: 93-100)
GMR (Ημέρα 22 έως Ημέρα 1)	29 (95% CI: 17-50)	47 (95% CI: 30-75)
Ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση (Ημέρα 22)	96% (95% CI: 89-99)	100% (95% CI: 93-100)

Τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την απάντηση σε μια δεύτερη δόση που χορηγήθηκε μετά από τρεις εβδομάδες έδειξαν αύξηση του συνολικού μέσου γεωμετρικού τίτλου (GMT) από 333 σε 976 (N=871) και αύξηση του GMT από 237 σε 776 σε παιδιά που ήταν αρχικά οροαρνητικά (N=46).

Ανοσοποιητική απάντηση στο πρότυπο εμβόλιο H5N1:

- Μελέτες σε ενήλικες και ηλικιωμένους

Μια κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε με ένα εμβόλιο H5N1 συνδυασμένο με ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε 486 υγιείς ενήλικες εθελοντές. Χορηγήθηκαν δύο δόσεις εμβολίου που περιείχε το στέλεχος H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) σε δοσολογία των 7,5 μg αιμοσυγκολλητίνης [HA]/δόση με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων.

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H5N1 A/Vietnam/1194/2004 σε ενήλικες όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	41% (95% CI: 33-49)	86% (95% CI: 79-91)
Ποσοστό ορομετατροπής	39% (95% CI: 31-47)	85% (95% CI: 79-91)
Συντελεστής ορομετατροπής	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* μετρημένο με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του H5N1 A/Vietnam/1194/2004 σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών όπως μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντι-HA αντίσωμα	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	53% (95% CI: 42-64)	81% (95% CI: 71-89)
Ποσοστό ορομετατροπής	45% (95% CI: 34-56)	71% (95% CI: 60-81)
Συντελεστής ορομετατροπής	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* μετρημένο με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

Τα περιορισμένα δεδομένα που είναι διαθέσιμα σχετικά με τη διάρκεια ζωής των αντισωμάτων στους ηλικιωμένους που έχουν εμβολιαστεί με το πρότυπο (mock-up) εμβόλιο H5N1 έδειξαν ότι έως 50% των ατόμων πέτυχαν οροπροστασία μετά από έξι μήνες.

Διασταυρούμενη αντίδραση εξαιρετικά παθογόνων παραλλαγών του στελέχους A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω.

Διεξήχθησαν αναλύσεις ανοσογονικότητας για το στέλεχος του ιού της γρίπης A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23, κλάδος 2.2) με HI, SRH και MN και για το στέλεχος του ιού της γρίπης A/H5N1/Indonesia (κλάδος 2.1) με HI και MN, σε ορούς που συλλέχθηκαν 3 εβδομάδες μετά από το δεύτερο εμβολιασμό (ημέρα 43) και 3 εβδομάδες μετά από τον επαναληπτικό εμβολιασμό (ημέρα 223).

Και στις δύο ηλικιακές ομάδες οι ανταποκρίσεις προς τα ετερόλογα στελέχη αυξήθηκαν σημαντικά μετά από τον επαναληπτικό εμβολιασμό με πρότυπο (mock-up) εμβόλιο σε όλες τις αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν.

- Μελέτες σε παιδιά

Διεξήχθη μια κλινική δοκιμή με ένα εμβόλιο H5N1 το οποίο συνδυάστηκε με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε 471 παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 17 ετών. Χορηγήθηκαν δύο δόσεις εμβολίου που περιείχε το στέλεχος H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) σε δοσολογία των 7,5 μg αιμοσυγκολλητίνης [HA]/δόση με τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 σε μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων.

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του στελέχους H5N1 A/Vietnam/1194/2004 σε νήπια ηλικίας από 6 έως 35 μηνών που μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντίσωμα αντι-HA	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	47% (CI: 38-55)	100% (CI: 97-100)
Ποσοστό ορομετατροπής	44% (CI: 36-53)	98% (CI: 95-100)
Συντελεστής ορομετατροπής	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* που μετράται με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του στελέχους H5N1 A/Vietnam/1194/2004 σε παιδιά ηλικίας από 3 έως 8 ετών που μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντίσωμα αντι-HA	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	54% (CI: 44-65)	100% (CI: 96-100)
Ποσοστό ορομετατροπής	56% (CI: 45-66)	100% (CI: 96-100)
Συντελεστής ορομετατροπής	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* που μετράται με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

Το ποσοστό οροπροστασίας*, το ποσοστό ορομετατροπής* και ο συντελεστής ορομετατροπής** για το αντι-HA αντίσωμα έναντι του στελέχους H5N1 A/Vietnam/1194/2004 στους εφήβους ηλικίας από 9 έως 17 ετών που μετρήθηκαν με τη δοκιμασία SRH ήταν ως εξής:

Αντίσωμα αντι-HA	21 ημέρες μετά την 1 ^η δόση	21 ημέρες μετά τη 2 ^η δόση
Ποσοστό οροπροστασίας	59% (CI: 48-69)	100% (CI: 96-100)
Ποσοστό ορομετατροπής	57% (CI: 46-67)	99% (CI: 94-100)
Συντελεστής ορομετατροπής	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* που μετράται με τη δοκιμασία SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** γεωμετρικοί μέσοι λόγοι της SRH

- Υποστηρικτικές μελέτες

Σε δύο μελέτες εύρεσης δόσης, 78 ενήλικες έλαβαν ανοσοενισχυμένο πρότυπο εμβόλιο (H5N3 ή H9N2). Δύο δόσεις του εμβολίου με το στέλεχος H5N3 (A/Duck/Singapore/97) σε 3 διαφορετικές δοσολογίες (7,5, 15 και 30 μg HA/δόση) χορηγήθηκαν σε απόσταση τριών εβδομάδων. Τα δείγματα ορού δοκιμάστηκαν έναντι του αρχικού H5N3 και επίσης έναντι ενός αριθμού H5N1 απομονωμένων στελεχών.

Οι ορολογικές απαντήσεις που ελήφθησαν με τη δοκιμασία SRH κατέδειξαν ότι το 100% των ατόμων πέτυχαν οροπροστασία και το 100% ορομετατροπή μετά από δύο ενέσεις των 7,5 μg . Βρέθηκε επίσης ότι το ανοσοενισχυμένο εμβόλιο δημιούργησε αντισώματα τα οποία παρείχαν διασταυρούμενη προστασία έναντι των στελεχών H5N1 που απομονώθηκαν το 2003 και 2004, τα οποία εμφανίζουν κάποια αντιγονική απόκλιση σε σύγκριση με τα αρχικά στελέχη.

Δύο δόσεις εμβολίου που περιείχαν το στέλεχος H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) σε 4 διαφορετικές δοσολογίες (3,75, 7,5, 15 και 30 μg HA/δόση) χορηγήθηκαν σε απόσταση τεσσάρων εβδομάδων. Οι ορολογικές απαντήσεις που ελήφθησαν με τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης (Hemagglutination Inhibition - HI) κατέδειξαν ότι 92% των ατόμων πέτυχαν οροπροστασία και το 75% ορομετατροπή μετά από δύο ενέσεις 7,5 μg .

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν εφαρμόζεται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα τα οποία ελήφθησαν με το πρότυπο (mock-up) εμβόλιο (εμβόλιο H5N1 ανοσοενισχυμένο με MF59C.1) και με το εμβόλιο εποχικής γρίπης που περιέχει τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα MF59C.1 δεν αποκαλύπτουν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους, με βάση συμβατικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, καθώς και την τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο,
Χλωριούχο κάλιο,
Δισόξινο φωσφορικό κάλιο,
Όξινο φωσφορικό νάτριο διένυδρο,
Χλωριούχο μαγνήσιο εξαένυδρο,
Χλωριούχο ασβέστιο διένυδρο,
Κιτρικό νάτριο,
Κιτρικό οξύ,
Θειομερσάλη,
Ενέσιμο ύδωρ.

Για τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα, βλ. παράγραφο 2.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

1 χρόνος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5,0 ml σε φιαλίδιο 10 δόσεων (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό αλογονοβουτυλίου). Συσκευασίες των 10.
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανακινήστε απαλά το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων κάθε φορά, προτού αναρροφήσετε μια δόση (0,5 ml) του εμβολίου με σύριγγα.
Πριν από τη χρήση, το εμβόλιο που αναρροφάται θα πρέπει να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

Παρόλο που το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων περιέχει ένα συντηρητικό που αναστέλλει την ανάπτυξη μικροβίων, η ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιμόλυνσης του φιαλιδίου πολλαπλών δόσεων κατά την αναρρόφηση των δόσεων αποτελεί ευθύνη του χρήστη.

Καταγράψτε την ημερομηνία και ώρα αναρρόφησης της πρώτης δόσης στην ετικέτα του φιαλιδίου. Πριν ξαναχρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, φυλάξτε το σύμφωνα με τις συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσης σε θερμοκρασία από 2° έως 8° C. Το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων πρέπει να χρησιμοποιείται κατά προτίμηση εντός 24 ωρών από την πρώτη αναρρόφηση.

Τα διαθέσιμα προκαταρκτικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων πρέπει να χρησιμοποιούνται το αργότερο εντός 72 ωρών μετά από την πρώτη αναρρόφηση. Ωστόσο συνιστάται να αποφεύγονται οι εν λόγω παρατεταμένες περιόδους αποθήκευσης.

Κάθε εμβόλιο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή κάθε υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/385/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

02 Μαΐου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02/2010

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτό το προϊόν είναι διαθέσιμες στη διαδικτυακή τοποθεσία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu>