

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Foclivia suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrograma** po dozi od 0,5 ml

* umnoženi u oplođenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

Adjuvans MF59C.1 koji sadrži:

skvalen	9,75 miligrama
polisorbat 80	1,175 miligrama
sorbitantrioleat	1,175 miligrama
natrijev citrat	0,66 miligrama
citratna kiselina	0,04 miligrama

Ovo cjepivo je u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Odlukom EU za pandemiju.

Foclivia može sadržavati ostatke jaja i pilećih proteina, ovalbumina, kanamicinsulfata, neomicinsulfata, formaldehida, hidrokortizona i cetiltrimetilamonijeva bromida koji se upotrebljavaju tijekom postupka proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Mliječnobijela tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa influence u službeno proglašenoj situaciji pandemije.
Foclivia se treba koristiti u skladu sa službenim općim smjernicama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U dobi od 6 mjeseci nadalje: primijeniti dvije doze (svaka od 0,5 ml) u razmaku od 21 dan.

Podaci o trećoj dozi (docjepljivanje, engl. *booster*) primijenjenoj 6 mjeseci nakon prve doze ograničeni su (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Način primjene

Cjepivo se primjenjuje intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u anterolateralni dio bedra u dojenčeta ili, u starijih, u područje deltoidnog mišića nadlaktice.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktička (tj. po život opasna) reakcija u anamnezi, na bilo koji sastojak ovog cjepiva ili na ostatke tvari koje se u cjepivu nalaze u tragovima (jaja, pileće bjelancevine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonij bromid).

Međutim, u pandemijskoj će situaciji možda biti potrebno dati cjepivo pojedincima s anafilaksijom u anamnezi kao što je gore definirano, pod uvjetom da su sredstva i prostorije za oživljavanje odmah dostupne u slučaju potrebe. Vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Potreban je oprez pri primjeni cjepiva kod osoba s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar, na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1 i na ostatke tvari (jaja, pileće bjelancevine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonij bromid).

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, odgovarajuće liječenje i medicinski nadzor trebaju uvijek biti lako dostupni u slučaju pojave rijetkog anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Ako to pandemijska situacija dopušta, imunizaciju se mora odgoditi u bolesnika s febrilnom bolesti dok vrućica ne prođe.

Imunokompromitirane osobe

Osobe koje su imunokompromitirane zbog terapije imunosupresivima, genskog defekta, infekcije HIV-om ili drugih razloga, mogu imati smanjen imunosni odgovor na aktivnu imunizaciju.

Cjepivo se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nema podataka o supkutanoj primjeni cjepiva Foclivia. Zdravstveni radnici moraju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva u pojedinaca s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem krvarenja zbog kojeg bi bila kontraindicirana intramuskularna injekcija, osim ako moguće koristi nadilaze rizik od krvarenja.

Zaštita od influence

Nije utvrđen imunološki korelat zaštite za influencu A (H5N1).

Zaštitni imunosni odgovor ne mora biti izazvan u svih osoba koje prime cjepivo.

Izvjesni stupanj križnog reaktivnog imunosnog odgovora primijećen je protiv virusa H5N1 koji pripadaju podtipovima različitim od podtipova soja iz cjepiva. Stupanj zaštite koji se postiže za sojeve H5N1 drugih podtipova nije poznat (vidjeti dio 5.1).

Nema podataka o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi poduprli međusobnu zamjenjivost cjepiva Foclivia i drugih monovalentnih cjepiva protiv virusa H5N1.

Iako nisu dostupni podaci o primjeni cjepiva Foclivia, u ispitanika cijepljenih cjepivom Focetria, H1N1 pandemičnim cjepivom adjuvantiranim s MF59.1 sličnim cjepivu Foclivia, prijavljeni su slučajevi konvulzija praćeni vrućicom ili bez nje.

Do većine febrilnih konvulzija došlo je kod pedijatrijske populacije. Neki su slučajevi primijećeni kod osoba s anamnezom epilepsije. Treba obratiti posebnu pažnju na osobe koje boluju od epilepsije, a liječnik treba osobe (ili roditelje) obavijestiti o mogućnosti pojave konvulzija (vidjeti dio 4.8).

Sinkopa (nesvjestica) se može javiti kao posljedica ili čak prije bilo kakvog cijepljenja kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Ovo stanje može biti popraćeno s nekoliko neuroloških znakova poput prolazne smetnje vida, parestezije i toničko-kloničkih pokreta udova tijekom oporavka. Važno je na adekvatan način provoditi cijepljenje kako bi se izbjegle ozljede prilikom pada u nesvijest.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Kalij

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepivo Foclivia se može primijeniti istodobno s neadjuvantiranim cjepivima protiv sezonske influence a imunizacija se mora provesti na različitim udovima.

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Foclivia s drugim cjepivima osim neadjuvantiranih sezonskih cjepiva protiv influence. Ako se razmatra istovremena primjena s drugim cjepivom, imunizacija se treba provesti na suprotnim udovima. Važno je napomenuti da se nuspojave mogu pojačati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci dobiveni u žena koje su zatrudnile za vrijeme trajanja kliničkih ispitivanja cjepiva Foclivia ili drugih pandemijskih cjepiva adjuvantiranih s MF59C.1 nisu bili dovoljni da bi upućivali na rizike povezane s cjepivom tijekom trudnoće.

Procjenjuje se da je 2009, tijekom pandemije H1N1 više od 90 000 žena cijepljeno tijekom trudnoće cjepivom Focetria (H1N1 pandemijsko cjepivo slično cjepivu Foclivia) koje sadrži istu količinu adjuvansa MF59C.1 kao Foclivia. Spontano prijavljeni slučajevi nakon stavljanja lijeka u promet i intervencijska ispitivanja ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke cijepljenja cjepivom Focetria u odnosu na trudnoću. Osim toga, dva velika opservacijska ispitivanja za procjenjivanje sigurnosti cijepljenja cjepivom Focetria tijekom trudnoće nisu pokazale povećanje stope gestacijskog dijabetesa, preeklampsije, pobačaja, mrtvorodne djece, djece niske porođajne težine, prerano rođene djece, novorođenačke smrti i kongenitalnih malformacija kod gotovo 10 000 cijepljenih trudnica i njihovog potomstva uspoređeno s necijepljenom kontrolnom skupinom.

Liječnici trebaju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva Foclivia kod trudnica, uzimajući u obzir službene preporuke.

Dojenje

Nema podataka o uporabi cjepiva Foclivia tijekom dojenja. Potrebno je razmotriti moguće koristi za majku i rizike za dojenče prije primjene cjepiva Foclivia tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka koji se odnose na plodnost u ljudi. Ispitivanje na ženama kunića nije pokazalo reproduktivnu ili razvojnu toksičnost cjepiva Foclivia (vidjeti dio 5.3). Muška plodnost nije procjenjivana u životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Foclivia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Sigurnost cjepiva protiv H5N1 kombiniranog s adjuvansom MF59C.1 (7,5 ili 15 mikrograma hemaglutinina, HA) koje sadrži ili soj A/turkey/Turkey/1/2005 ili soj A/Vietnam/1194/2004 procijenjena je u devet kliničkih ispitivanja provedenih u zdravih ispitanika, odnosno u 5055 odraslih, osoba starije dobi i djece. Populaciju odraslih ispitanika činio je 4041 ispitanik u dobi od 18 do 60 godina, a populaciju starijih činilo je 540 ispitanika u dobi od 61 i više godina. U pedijatrijskoj populaciji 214 ispitanika bilo je u dobi od 6 do 35 mjeseci, 167 ispitanika u dobi od 3 do 8 godina i 93 ispitanika u dobi od 9 do 17 godina.

Ukupno gledano, utvrđen je sličan sigurnosni profil u populaciji odraslih, onoj ispitanika starije dobi i djece.

Klinička ispitivanja provedena u 383 ispitanika koja su primila cjepivo sa sojem H1N1, H5N3 ili H9N2 s adjuvansom MF59C.1 pokazala su sigurnosni profil sličan onome u ispitivanjima provedenim s cjepivom protiv H5N1.

Bez obzira na dozu antigena, podtip antigena ili dobnu skupinu, većina lokalnih i sistemskih nuspojava nastalih nakon primjene cjepiva bile su kratkog trajanja, započele su ubrzo nakon cijepljenja i bile su blage ili umjerene težine. U svim je ispitivanjima primijećen opći trend smanjenog prijavljivanja lokalnih nuspojava nakon drugog cijepljenja u usporedbi s prvim.

Tablični popis nuspojava

Najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) prijavljene u odraslih u dobi od 18 do 60 godina bile su bol na mjestu injekcije (59%), mialgija (34%), glavobolja (26%), crvenilo na mjestu injekcije (24%), umor (24%), induracija na mjestu injekcije (21%), oticanje na mjestu injekcije (15%), zimica (13%) i malaksalost (13%).

U ispitanika starije dobi (≥ 61 godine), najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (35%), mialgija (24%), crvenilo na mjestu injekcije (17%), glavobolja (16%), zimica (12%), umor (10%) i malaksalost (10%).

U djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (95%), glavobolja (61%), mialgija (60%), umor (41%), crvenilo na mjestu injekcije (60%), induracija na mjestu injekcije (34%), oticanje na mjestu injekcije (34%), malaksalost (32%), mučnina (25%), znojenje (18%), zimica (19%), proljev (18%) i ekhimoza na mjestu primjene injekcije (16%).

U male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su crvenilo na mjestu injekcije (62%), razdražljivost (57%), osjetljivost (55%), neuobičajena plačljivost (48%), pospanost (45%), induracija na mjestu injekcije (38%), oticanje na mjestu injekcije (37%), promjene u navikama hranjenja (36%), proljev (34%), vrućica (27%), ekhimoza na mjestu injekcije (19%), povraćanje (10%), znojenje (10%) i neuobičajeno znojenje (10%).

Nuspojave, poticane i spontano prijavljene nakon bilo koje doze primljenog cjepiva (tj. prve, druge ili docjepne doze) u svim dobnim skupinama, navedene su prema MedDRA-inim definicijama učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	promjena u navikama hranjenja ¹	gubitak apetita		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ² , proljev ² , povraćanje ²			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	znojenje ² , neuobičajeno znojenje ¹		urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	oticanje na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, osjetljivost na mjestu injekcije ¹ , induracija na mjestu injekcije, crvenilo na mjestu injekcije, ekhimoza na mjestu injekcije ² , umor, zimica/drhtanje, malaksalost, pospanost ¹ , razdražljivost ¹ , neuobičajena plačljivost ¹ , vrućica ³	krvarenje na mjestu injekcije		

¹ Prijavljeno samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 35 mjeseci.

² Prijavljeno kao česta nuspojava u odraslih ispitanika (18–60 godina) i ispitanika starije dobi (≥ 61 godine).

³ Prijavljeno kao vrlo česta nuspojava samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljeno kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih ispitanika (≥ 61 godine).

Većina ovih nuspojava uglavnom nestaje u roku od 3 dana bez liječenja.

Klinička ispitivanja u posebnim populacijama bolesnika

Nuspojave u posebnim populacijama procjenjivane su u dva klinička ispitivanja, V87_25 i V87_26, koja su uključivala odrasle ispitanike (18–60 godina) i ispitanike starije dobi (≥ 61 godine) koji su bili ili zdravi ili su imali postojeće medicinsko stanje ili stanje imunosupresije.

U ispitivanjima V87_25 i V87_26, sigurnost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u zdravih odraslih i starijih ispitanika bila je konzistentna s podacima o sigurnosti primjene dobivenim u prethodnim kliničkim ispitivanjima. Međutim, u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 18 do

60 godina, prijavljena je nešto viša stopa mučnine (13,0%). Nadalje, više stope artralgijske (do 23,3%) zabilježene su i u odraslih i u starijih ispitanika koji su bili imunokompromitirani ili s postojećim medicinskim stanjem.

Sljedeće poticane prijave nuspojava prikupljene su dodatno u ova dva ispitivanja i zabilježene sa sljedećom učestalošću javljanja u svim skupinama ispitanika koji su primili cjepivo protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 neovisno o dobi i zdravstvenom stanju: dijareja (do 11,9%), gubitak apetita (do 10,9%) i povraćanje (do 1,7%). U oba ispitivanja, ispitanici s postojećim medicinskim stanjem i stanjem imunosupresije prijavili su veću učestalost pojave dijareje, gubitka apetita i povraćanja u usporedbi sa zdravim ispitanicima (neovisno o dobi).

Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet

Nema iskustva s cjepivom Foclivia nakon stavljanja u promet.

Osim štetnih događaja iz kliničkih ispitivanja, u razdoblju praćenja nakon stavljanja u promet cjepiva H1N1v (tijekom pandemije influence 2009. godine odobreno je za primjenu u dobi od 6 mjeseci nadalje, a sadržavalo je isti adjuvans MF59 i bilo je proizvedeno istim postupkom kao i Foclivia) prijavljeni su sljedeći štetni događaji:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Limfadenopatija.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije, anafilaksija uključujući dispneju, bronhospazam i edem larinksa, koji u rijetkim slučajevima dovode do šoka.

Poremećaji živčanog sustava

Omaglica, somnolencija, sinkopa, presinkopa, neuralgija, parestezija, konvulzije i neuritis.

Srčani poremećaji

Palpitacija, tahikardija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Kašalj.

Poremećaji probavnog sustava

Bol u abdomenu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Generalizirane kožne reakcije, uključujući svrbež, nespecifični osip, angioedem.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Slabost mišića, bol u udovima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Astenija.

Sljedeći dodatni štetni događaji prijavljeni su tijekom praćenja nakon stavljanja u promet sezonskih neadjuvantiranih trovalentnih cjepiva u svim dobnim skupinama i sezonskog trovalentnog MF59 adjuvantiranog podjediničnog cjepiva protiv influence, a koje je odobreno za primjenu u starijih osoba u dobi od 65 godina navise:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Trombocitopenija (u nekim slučajevima broj trombocita reverzibilno se spustio na manje od 5000 mm³).

Poremećaji živčanog sustava

Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis i Guillain Barréov sindrom.

Krvožilni poremećaji

Vaskulitis koji može biti udružen s prolaznom zahvaćenošću bubrega.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Multiformni eritem.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Prekomjerno oticanje ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna, reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije (nekoliko slučajeva oticanja, bola i crvenila na mjestu injekcije, veličine preko 10 cm i s trajanjem dužim od jednog tjedna).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02

Klinička djelotvornost i sigurnost

Cjepiva spremna protiv pandemijske influence sadrže antigene influence koji su različiti od onih u trenutačno cirkulirajućim virusima influence. Ti se antigeni mogu smatrati „novim“ antigenima i simuliraju situaciju u kojoj je ciljna populacija za cijepljenje imunološki naivna. Podaci dobiveni nakon cijepljenja cjepivom spremnim protiv pandemijske influence podržat će strategiju cijepljenja koja će se vjerojatno koristiti za pandemijsko cjepivo: klinički podaci koji se odnose na djelotvornost i sigurnost dobiveni nakon cijepljenja cjepivima spremnima protiv pandemijske influence relevantni su za pandemijska cjepiva.

Imunosni odgovor na cjepivo protiv H5N1 kombinirano s MF59C.1 kao adjuvansom, koje sadrži sojeve A/Vietnam/1194/2004 ili A/turkey/Turkey/1/2005.

Odrasli (u dobi od 18 do 60 godina)

Kliničko ispitivanje faze II (V87P1) provedeno je s adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/Vietnam/1194/2004 u 312 zdravih odraslih osoba. Dvije doze cjepiva koje je sadržavalo 7,5 mikrograma hemaglutinina (HA) po dozi primijenjene su u razmaku od tri tjedna u 156 ispitanika. Imunogenost je procijenjena u 149 ispitanika.

U kliničko ispitivanje faze III (V87P13) uključeno je 2693 odraslih ispitanika i 2566 je primilo dvije doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/Vietnam/1194/2004, 7,5 mikrograma HA po dozi, primijenjene u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u podskupini (N=197) ispitanika.

U trećem kliničkom ispitivanju (V87P11) 194 odrasle osobe primile su dvije doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/turkey/Turkey/1/2005, 7,5 mikrograma HA po dozi, u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u 182 ispitanika.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u odraslih osoba izmjereni jednosmjernom radialnom hemolizom (SRH, engl. *Single Radial Haemolysis*) bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=149	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=197	Ispitivanje V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. doze N=182
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=69	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=128	-
Početni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²	-
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Stopa serokonverzije (95%CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Faktor serokonverzije (95%CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana >4 mm²)

*** omjer geometrijskih sredina (GMR) za SRH

Rezultati mikroneutralizacijske (MN) analize na virus A/Vietnam/1194/2004 (Ispitivanje V87P1 i V87P13) ukazuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 67% (60-74) do 85% (78-90), odnosno od 65% (58-72) do 83% (77-89). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Rezultati MN analize u Ispitivanju V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 85% (79-90), odnosno 93% (89-96). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Postojanost protutijela nakon prvog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena je testom inhibicije hemaglutinacije (HI) te SRH i MN testovima. U usporedbi s razinama protutijela dobivenim u 43. danu nakon dovršetka rasporeda prvog cijepljenja, razine protutijela u 202. danu smanjile su se za 1/5 do 1/2 u odnosu na prethodne vrijednosti.

Starije osobe (≥61 godine)

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-Ha protutijela na adjuvantirano cjepivo protiv H5N1 MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 i A/ turkey/Turkey/1/2005) u ispitanika u dobi od 61 godine i starijih (ograničen broj ispitanika bio je stariji od 70 godina; N=123) izmjereni SRH analizom i procijenjeni u dva klinička ispitivanja bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=84 ^a	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=210 ^b	Ispitivanje V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. Doze N=132 ^c
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=66	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=143
Početni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a dob 62-88 godina; ^b dob 61-68 godina; ^c dob 61-89 godina

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana >4 mm²)

*** GMR vrijednosti SRH

Rezultati MN analize na virus A/Vietnam/1194/2004 (Ispitivanje V87P1 i V87P13) ukazuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 57% (50-64) do 79% (68-87), odnosno od 55% (48-62) do 58% (47-69). Rezultati MN analize, slični rezultatima SRH analize, pokazali su snažan imunološki odgovor nakon dovršetka prve serije cijepljenja u populaciji starijih ispitanika.

Rezultati MN analize u Ispitivanju V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 68% (59-75) odnosno 81% (74-87). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom sličan je rezultatima SRH analize.

Postojanost protutijela nakon prvog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena HI, SRH i MN testovima smanjila se s 1/2 na 1/5 njihove postvakcinacijske razine u 202. danu u usporedbi s 43. danom nakon dovršetka rasporeda prvog cijepljenja procijenjenog HI, SRH i MN testovima. Do 50% (N=33) starijih ispitanika starih 62 do 88 godina imuniziranih adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 koje sadrži A/Vietnam/1194/2004 u ispitivanju V87P1 imalo je seroprotekciju šest mjeseci.

Treća (booster) doza H5N1 cjepiva kombiniranog s MF59C.1 primijenjena je od 6 mjeseci nakon prve serije cijepljenja. Rezultati su prikazani SRH vrijednostima.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-Ha protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izmjereni SRH analizama bili su sljedeći:

	Ispitivanje V87P1 odrasli A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)	Ispitivanje V87P2 odrasli A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)	Ispitivanje V87P1 starije osobe A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)
SRH	N=71	N=13	N=38
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

• Popratni podaci u populaciji odraslih i starijih osoba

U dva ispitivanja s ciljem određivanja učinkovite doze 80 odraslih osoba primilo je adjuvantirano cjepivo spremno protiv pandemijske influence (H5N3 ili H9N2). Dvije doze cjepiva s virusom soja H5N3 (A/Duck/Singapore/97) u 3 različite doze (7,5, 15 i 30 mikrograma HA po dozi) primijenjene su u razmaku od tri tjedna.

Uzorci seruma testirani su na izvorni virus H5N3 kao i na određen broj izolata virusa H5N1. Serološki odgovori dobiveni SRH analizom pokazali su da je 100% ispitanika ostvarilo seroprotekciju, a 100% ih je serokonvertiralo nakon dviju injekcija od 7,5 mikrograma. Također je utvrđeno da je adjuvantirano cjepivo izazvalo protutijela koja su stvorila ukriženu zaštitu protiv sojeva virusa H5N1 izoliranih 2003. i 2004. koji pokazuju antigenski pomak u odnosu na izvorne sojeve.

Dvije doze cjepiva koje sadrži virus soja H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) u 4 različite doze (3,75, 7,5, 15 i 30 mikrograma HA po dozi) primijenjene su u razmaku od četiri tjedna. Serološki odgovori dobiveni HI testom pokazali su da je 92% ispitanika ostvarilo seroprotekciju, a 75% ih je serokonvertiralo nakon dviju injekcija od 7,5 mikrograma.

Ukrižena reaktivnost

Križno reaktivan imunološki odgovor izazvan virusom H5N1 A/Vietnam/1194/2004 na viruse A/turkey/Turkey/1/2005 i A/Indonesia/5/2005

Odrasli (18-60 godina)

Stanoviti heterologni imunološki odgovor na viruse A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; podtip 2.2.1) i A/Indonesia/5/2005 (podtip 2.1) bio je uočljiv nakon drugog i nakon trećeg cijepljenja, upućujući na križnu reaktivnost za soj podtipa 1 iz cjepiva i sojeve podtipa 2.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nakon druge doze u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina, izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

	Anti-HA protutijelo	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=70	Ispitivanje V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=60	Ispitivanje V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=30	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=197
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	NP†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Faktor serokonverzije (95%CI)** *	NP†	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	Stopa seroprotekcije (95%CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Stopa serokonverzije (95%CI)°	NP†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Faktor serokonverzije (95%CI)°°	NP†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

† U ispitivanju V87P1: početne vrijednosti nisu testirane

° izmjereno HI testom ≥ 40

°° GMR za HI

Rezultati MN analize za klinička ispitivanja V87P12, V87P3 i V87P13 u gornjoj tablici pokazali su stopu seroprotekcije na virus A/turkey/Turkey/2005 u rasponu od 10% (2-27) do 39% (32-46) te stopu serokonverzije od 10% (2-27) do 36% (29-43). Rezultati MN analize pokazali su da je omjer geometrijskih sredina (GMR) protiv virusa A/turkey/Turkey/2005 u rasponu od 1,59 do 2,95.

Starije osobe (≥ 61 godine)

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije* i faktor serokonverzije** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/turkey/Turkey/05 nakon druge doze u starijih ispitanika u dobi ≥ 61 godine izmjereni SRH analizom i HI testom bili su sljedeći:

	Anti-HA protutijelo	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=37	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=207
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Stopa serokonverzije (95%CI)*	NP***	48% (41-55)
	Faktor serokonverzije (95%CI)**	NP ***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Stopa seroprotekcije (95%CI)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Stopa serokonverzije (95%CI)°	NP***	19% (14-25)
	Faktor serokonverzije (95%CI)°°	NP***	1,79 (1,56-2,06)

* izmjereno SRH analizom $\geq 25 \text{ mm}^2$

** omjer geometrijskih sredina vrijednosti SRH

° izmjereno HI testom ≥ 40

°° omjer geometrijskih sredina vrijednosti HI

*** u V87P1: početna vrijednost nije testirana

Rezultati MN analize za klinička ispitivanja u gornjoj tablici pokazali su stopu seroprotekcije na virus A/turkey/Turkey/05 u rasponu od 11% (3-25) (ispitivanje V87P1) do 30% (24-37) (ispitivanje V87P13) i stopu serokonverzije od 25% (19-31) za ispitivanje V87P13. Rezultati MN analize za ispitivanje V87P13 pokazali su da je GMR protiv virusa A/turkey/Turkey/05 u rasponu od 2,01 (1,78-2,26).

Križno reaktivan imunološki odgovor izazvan virusom A/turkey/Turkey/1/2005 na viruse A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004

Heterologni imunološki odgovor na virus A/Indonesia/5/2005 (podtip 2.1) bio je uočljiv u ispitivanju V87P11 nakon drugog cijepljenja, upućujući na križnu reaktivnost za soj podtipa 2.2.1 iz cjepiva i sojeve podtipa 2.1.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na viruse H5N1 A/ Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004 nakon druge doze u odraslih osoba (18-60 godina) i starijih osoba (≥ 61 godine), izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo		V87P11 Odrasle osobe (18-60 godina) N=182		V87P11 Starije osobe (>61 -89 godina) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Faktor serokonverzije (95%CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Stopa seroprotekcije (95%CI) °	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Stopa serokonverzije (95%CI) °	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Faktor serokonverzije (95%CI) °°	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 trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

- ** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** GMR vrijednosti SRH
 - izmjereno HI testom ≥ 40
 - GMR vrijednosti HI

Rezultati MN analize za virus A/Indonesia/5/2005 pokazali su stopu seroprotekcije od 38% (31-45) u odraslih osoba (18-60 godina) i 14% (8-20) u starijih osoba (≥ 61 godine): stopa serokonverzije od 58% (50-65) u odraslih osoba i 30% (23-38) u starijih osoba te omjer geometrijskih sredina (GMR) od 4,67 (3,95-5,56) u odraslih osoba i 2,19 (1,86-2,58) u starijih osoba.

Rezultati MN analize za virus A/Vietnam/1194/2004 pokazali su stopu seroprotekcije od 10% (6-16) u odraslih osoba (18-60 godina) i 6% (3-11) u starijih osoba (≥ 61 godine): stopu serokonverzije od 19% (13-25) u odraslih osoba i 7% (4-13) u starijih osoba te omjer geometrijskih sredina (GMR) od 1,86 (1,63-2,12) u odraslih osoba i 1,33 (1,17-1,51) u starijih osoba.

Dugotrajna imunosna memorija potaknuta docjepljivanjem:

Samo jedno cijepljenje adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 izazvalo je snažan i brz serološki odgovor u ispitanika koji su primarno cijepljeni prije 6 do 8 godina s dvije doze različitog surogata cjepiva, koje je imalo istu formulaciju kao cjepivo, ali je sadržavalo soj H5N3.

U kliničkom ispitivanju faze I (V87P3) odrasli ispitanici u dobi od 18 do 65 godina koji su primarno cijepljeni prije 6 do 8 godina s 2 doze MF59-adjuvantiranog cjepiva protiv H5N3/A/Duck/Singapore/97, primili su 2 booster doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004. SRH rezultati nakon prve doze koja je oponašala primarno cijepljenje prepademijskim cjepivom plus jednokratnu heterolognu booster dozu, pokazalo je stopu seroprotekcije i serokonverzije od 100% (74-100) i 18-storostruki porast SRH površine (GMR).

Alternativni rasporedi cijepljenja:

U kliničkom ispitivanju kojim su se procjenjivala 4 različita rasporeda cijepljenja na 240 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, gdje je druga doza primijenjena 1, 2, 3 ili 6 tjedana nakon prve doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, prema SRH analizi sve su skupine, određene prema rasporedu cijepljenja, postigle visoke razine antitijela tri tjedna nakon 2. cijepljenja. Stope SRH seroprotekcije kretale su se od 86% do 98%, stope serokonverzije od 64% do 90%, a GMR-a između 2,92 i 4,57. Magnituda imunološkog odgovora bila je niža u skupini koja je primila drugu dozu 1 tjedan kasnije, a viša u skupinama s rasporedom koji je imao duže intervale.

Ispitanici s postojećim medicinskim stanjima ili stanjima imunosupresije:

Imunogenost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u odraslih (18-60 godina) i starijih (≥ 61 godine) ispitanika kod kojih postoji patološko stanje (Ispitivanje V87_25) ili stanje imunosupresije (uglavnom ispitanici s HIV-infekcijom) (Ispitivanje V87_26) u usporedbi sa zdravim odraslim osobama (18-60 godina) i osobama starije dobi (≥ 61 godine), procjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja faze III (sa sezonskim trovalentnim inaktiviranim MF59-adjuvantiranim podjedinničnim cjepivom protiv influence odobrenim za primjenu u starijih ispitanika u dobi od 65 godina i starijih kao komparatora). U ispitivanju V87_25 bilo je 96 ispitanika starijih od 70 godina, dok ih je u ispitivanju V87_26 bilo 67. U oba ispitivanja su analize HI, SRH i MN nakon prve kao i nakon druge primijenjene doze pokazale imunogenost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005.

Geometrijska sredina površine*, stope seroprotekcije*, stope serokonverzije* i faktor serokonverzije** za anti-HA protutijelo na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mjerenom analizom SRH 21 dan nakon druge doze bili su sljedeći:

Ispitivanje V87 25				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (19-60 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-79 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Medicinsko stanje N=140	Zdravi N=57	Medicinsko stanje N=143	Zdravi N=57
Geometrijska sredina površine (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)
Stopa seroprotekcije (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)
Stopa serokonverzije (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)
Faktor serokonverzije (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)
Ispitivanje V87 26				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (18-59 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-91 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Imunološki kompromitirani N=143	Zdravi N=57	Imunološki kompromitirani N=139	Zdravi N=62
Geometrijska sredina površine (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)
Stopa seroprotekcije (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)
Stopa serokonverzije (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Faktor serokonverzije (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 trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

* mjereno SRH analizom seroprotekcije: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonverzija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ za ispitanike s početnom vrijednošću SRH površine $\leq 4 \text{ mm}^2$ ili minimalni porast od 50% SRH površine za ispitanike s $> 4 \text{ mm}^2$.

** omjer geometrijskih sredina vrijednosti SRH

Rezultati za HI u dva klinička ispitivanja pokazali su niže vrijednosti od onih zabilježenih u prethodnim ispitivanjima. Stope serokonverzije protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 kretale su se od 37,50% do 43,10% u zdravih odraslih, i od 19,18% do 26,47% u odraslih s postojećom imunosupresijom ili medicinskim stanjem; stope serokonverzije su se kretale od 21,43% do 30,65% u zdravih odraslih ispitanika, i od 24,49% do 27,86% u starijih ispitanika s imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

Rezultati za MN protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 ukazuju na stopu serokonverzije od 66,67% u zdravih odraslih, i kreće se od 33,57% do 54,14% u odraslih s imunosupresijom odnosno postojećim medicinskim stanjem; stope serokonverzije kretale su se od 24,39% do 29,03% u zdravih starijih ispitanika i od 31,65% do 39,42% u starijih ispitanika s imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

U oba ispitivanja, V87_25 i V87_26, niže razine protutijela (izmjerenih analizom HI, SRH i MN) i smanjene stope seroprotekcije u odraslih i starijih ispitanika (≥ 61 godine) s postojećim medicinskim stanjem ili stanjem imunosupresije, upućuju na to da cjepivo protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ne mora izazvati jednaku razinu zaštite protiv soja virusa A/H5N1 kao u zdravih odraslih (vidjeti dio 4.4). Ova ispitivanja pružila su ograničene podatke o imunogenosti u ispitanika s nekim postojećim medicinskim stanjem (osobito oštećenjem funkcije bubrega i perifernom kardiovaskularnom bolešću), odnosno stanjem imunosupresije (osobito primaoci transplantiranih organa i bolesnici koji se liječe od raka). U tim ispitivanjima su u zdravih starijih ispitanika također izmjerene niže razine protutijela i smanjene stope seroprotekcije protiv homolognog virusa podtipa H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u usporedbi sa zdravim odraslima, iako su prethodna ispitivanja pokazala induciranje dovoljnog imunosnog odgovora protiv sojeva H5N1 (vidjeti gore za podatke za starije osobe).

Pedijatrijska populacija

Imunogenost H5N1 u pedijatrijskoj populaciji ocijenjena je u ispitivanjima V87P6 i V87_30.

Ispitivanje V87P6 provedeno je s cjepivom protiv virusa H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u kombinaciji s adjuvansom MF59C.1 na 471 djetetu u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Dvije doze od 7,5 mikrograma primijenjene su u razmaku od tri tjedna, a treća doza 12 mjeseci nakon prve doze. Tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan) sve dobne skupine (tj. od 6 do 35 mjeseci, od 3 do 8 godina i od 9 do 17 godina) postigle su visoke razine protutijela na virus A/Vietnam/1194/2004, što je procijenjeno SRH i HI testovima i prikazano u tablici u nastavku.

		Djeca (od 6 do 35 mjeseci)	Djeca (od 3 do 8 godina)	Adolescenti (od 9 do 17 godina)
		N=134	N=91	N=89
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Stopa serokonverzije (95% CI**) 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Faktor serokonverzije (95% CI*** 43. dan naspram 1. danu	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Stopa seroprotekcije (95% CI) ^o 43. dan	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Stopa serokonverzije (95% CI) ^{oo} 43. dan	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Faktor serokonverzije (95% CI) ^{ooo} 43. dan naspram 1. danu	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$.

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektiranog 1. dana.

*** Omjeri geometrijskih sredina vrijednosti HI titra

^o Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

^{oo} Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su na početku bili seronegativni (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajno povećanje (najmanje 50%) SRH površine u ispitanika koji su na početku bili seropozitivni (SRH površina 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$).

^{ooo} Omjeri geometrijskih sredina vrijednosti SRH

Rezultati MN testiranja na virus A/Vietnam/1194/2004 ukazuju na stopu seroprotekcije od 99% (95%CI: 94-100), stopu serokonverzije u rasponu od 97% (95%CI: 91-99) do 99% (95%CI: 96-100) i GMR u rasponu od 29 (95%CI: 25-35) do 50 (95%CI: 44-58).

Ispitivanje V87_30 bilo je randomizirano, za promatrače zaslijepljeno, multicentrično ispitivanje u kojemu se mjerila imunogenost šest formulacija cjepiva u smislu omjera H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 i adjuvansa MF59. U tom je ispitivanju 420 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina podijeljeno u dvije dobne skupine: od 6 do 35 mjeseci (N=210) i od 3 do 8 godina (N=210).

Cjepivo je primijenjeno kao dvije odvojene injekcije u razmaku od 3 tjedna. Razina protutijela na A/turkey/Turkey/1/2005 mjerena je testovima HI i MN tri tjedna nakon drugog cijepjenja (43. dan). Imunološki odgovor na odobrenu formulaciju (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) i ispitivanu formulaciju s upola manjom količinom antigena (3,75 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) prikazan je u nastavku.

Formulacija		7,5 mikrograma HA/ 100% adjuvans MF59		3,75 mikrograma HA/ 100% adjuvans MF59	
Dobne skupine		od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina	od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% s titrom $\geq 1:40$ (95% CI) 43. dan	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektiranog 1. dana

*** Omjeri geometrijskih sredina titra

Rezultati imunogenosti s cjepivom Focetria H1N1v (ispitivanje V111_03):

Stopa seroprotekcije, stopa serokonverzije izmjerene HI testom i faktor serokonverzije izražen kao omjer geometrijske sredine HI za anti-HA protutijelo na H1N1 nakon primjene jedne ili dviju doza od 7,5 mikrograma cjepiva Focetria procijenjeni su u 70 djece i adolescenata (od 9 do 17 godina), 60 djece (od 3 do 8 godina), 58 djece (od 12 do 35 mjeseci) te 49 dojenčadi (od 6 do 11 mjeseci). CHMP kriteriji imunogenosti za odrasle (od 18 do 60 godina) dosegnuti su nakon prve i druge doze u svim navedenim dobnim skupinama (u ukupnoj populaciji kao i u podskupini koja je bila seronegativna na početku).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Foclivia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u aktivnoj imunizaciji protiv podtipa H5N1 virusa influence A (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog znanstvenih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni cjepivom Foclivia i sezonskim cjepivom protiv influence koje sadrži adjuvans MF59C.1 ne ukazuju na poseban hazard za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne tolerancije, ženske plodnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti (do kraja razdoblja dojenja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma). Pakiranja od 1 i 10, sa ili bez igle. Štrcaljke bez igle imaju Luer Lock sustav. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lagano protresti prije uporabe.

Nakon protresanja normalni izgled cjepiva Foclivia je mliječnobijela suspenzija.

Vizualno pregledajte suspenziju prije primjene. U slučaju da primijetite bilo kakve čestice i/ili neuobičajen izgled, cjepivo treba baciti.

Kada se koriste napunjene štrcaljke s Luer Lock sustavom bez igle, skinite kapicu s vrška štrcaljke tako da je zakrenete u smjeru suprotnom od kazaljki na satu. Nakon što ste kapicu skinuli, natakните

iglu na štrcaljku tako da je zakrećete u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude čvrsto pričvršćena. Nakon što je igla čvrsto pričvršćena na svoje mjesto, skinite štitnik s igle i primijenite cjepivo.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. listopada 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Foclivia suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrograma** po dozi od 0,5 ml

* umnoženi u oplodjenim kokošnjim jajima iz jata zdravih kokoši

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

Adjuvans MF59C.1 koji sadrži:

skvalen	9,75 miligrama
polisorbat 80	1,175 miligrama
sorbitantrioleat	1,175 miligrama
natrijev citrat	0,66 miligrama
citratna kiselina	0,04 miligrama

Ovo cjepivo je u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Odlukom EU za pandemiju.

Foclivia može sadržavati ostatke jaja i pilećih proteina, ovalbumina, kanamicinsulfata, neomicinsulfata, formaldehida, hidrokortizona i cetiltrimetilamonijeva bromida koji se upotrebljavaju tijekom postupka proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Mliječnobijela tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa influence u službeno proglašenoj situaciji pandemije.

Foclivia se treba koristiti u skladu sa službenim općim smjernicama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U dobi od 6 mjeseci nadalje: primijeniti dvije doze (svaka od 0,5 ml) u razmaku od 21 dan.

Podaci o trećoj dozi (docjepljivanje, engl. *booster*) primijenjenoj 6 mjeseci nakon prve doze ograničeni su (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Način primjene

Cjepivo se primjenjuje intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u anterolateralni dio bedra u dojenčeta ili, u starijih, u područje deltoidnog mišića nadlaktice.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktička (tj. po život opasna) reakcija u anamnezi, na bilo koji sastojak ovog cjepiva ili na ostatke tvari koje se u cjepivu nalaze u tragovima (jaja, pileće bjelancevine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonij bromid).

Međutim, u pandemijskoj će situaciji možda biti potrebno dati cjepivo pojedincima s anafilaksijom u anamnezi kao što je gore definirano, pod uvjetom da su sredstva i prostorije za oživljavanje odmah dostupne u slučaju potrebe. Vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Potreban je oprez pri primjeni cjepiva kod osoba s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar, na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1 i na ostatke tvari (jaja, pileće bjelancevine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonij bromid).

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, odgovarajuće liječenje i medicinski nadzor trebaju uvijek biti lako dostupni u slučaju pojave rijetkog anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Ako to pandemijska situacija dopušta, imunizaciju se mora odgoditi u bolesnika s febrilnom bolesti dok vrućica ne prođe.

Imunokompromitirane osobe

Osobe koje su imunokompromitirane zbog terapije imunosupresivima, genskog defekta, infekcije HIV-om ili drugih razloga, mogu imati smanjen imunosni odgovor na aktivnu imunizaciju.

Cjepivo se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nema podataka o supkutanoj primjeni cjepiva Foclivia. Zdravstveni radnici moraju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva u pojedinaca s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem krvarenja zbog kojeg bi bila kontraindicirana intramuskularna injekcija, osim ako moguće koristi nadilaze rizik od krvarenja.

Zaštita od influence

Nije utvrđen imunološki korelat zaštite za influencu A (H5N1).

Zaštitni imunosni odgovor ne mora biti izazvan u svih osoba koje prime cjepivo.

Izvršni stupanj križnog reaktivnog imunosnog odgovora primijećen je protiv virusa H5N1 koji pripadaju podtipovima različitim od podtipova soja iz cjepiva. Stupanj zaštite koji se postiže za sojeve H5N1 drugih podtipova nije poznat (vidjeti dio 5.1).

Nema podataka o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi poduprli međusobnu zamjenjivost cjepiva Foclivia i drugih monovalentnih cjepiva protiv virusa H5N1.

Iako nisu dostupni podaci o primjeni cjepiva Foclivia, u ispitanika cijepljenih cjepivom Focetria, H1N1 pandemičnim cjepivom adjuvantiranim s MF59.1 sličnim cjepivu Foclivia, prijavljeni su slučajevi konvulzija praćeni vrućicom ili bez nje.

Do većine febrilnih konvulzija došlo je kod pedijatrijske populacije. Neki su slučajevi primijećeni kod osoba s anamnezom epilepsije. Treba obratiti posebnu pažnju na osobe koje boluju od epilepsije, a liječnik treba osobe (ili roditelje) obavijestiti o mogućnosti pojave konvulzija (vidjeti dio 4.8).

Sinkopa (nesvjestica) se može javiti kao posljedica ili čak prije bilo kakvog cijepljenja kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Ovo stanje može biti popraćeno s nekoliko neuroloških znakova poput prolazne smetnje vida, parestezije i toničko-kloničkih pokreta udova tijekom oporavka. Važno je na adekvatan način provoditi cijepljenje kako bi se izbjegle ozljede prilikom pada u nesvijest.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Kalij

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepivo Foclivia se može primijeniti istodobno s neadjuvantiranim cjepivima protiv sezonske influence a imunizacija se mora provesti na različitim udovima.

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Foclivia s drugim cjepivima osim neadjuvantiranih sezonskih cjepiva protiv influence. Ako se razmatra istovremena primjena s drugim cjepivom, imunizacija se treba provesti na suprotnim udovima. Važno je napomenuti da se nuspojave mogu pojačati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci dobiveni u žena koje su zatrudnile za vrijeme trajanja kliničkih ispitivanja cjepiva Foclivia ili drugih pandemijskih cjepiva adjuvantiranih s MF59C.1 nisu bili dovoljni da bi upućivali na rizike povezane s cjepivom tijekom trudnoće.

Procjenjuje se da je 2009, tijekom pandemije H1N1 više od 90 000 žena cijepljeno tijekom trudnoće cjepivom Focetria (H1N1 pandemijsko cjepivo slično cjepivu Foclivia) koje sadrži istu količinu adjuvansa MF59C.1 kao Foclivia. Spontano prijavljeni slučajevi nakon stavljanja lijeka u promet i intervencijska ispitivanja ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke cijepljenja cjepivom Focetria u odnosu na trudnoću. Osim toga, dva velika opservacijska ispitivanja za procjenjivanje sigurnosti cijepljenja cjepivom Focetria tijekom trudnoće nisu pokazale povećanje stope gestacijskog dijabetesa, preeklampsije, pobačaja, mrtvorodne djece, djece niske porođajne težine, prerano rođene djece, novorođenačke smrti i kongenitalnih malformacija kod gotovo 10 000 cijepljenih trudnica i njihovog potomstva uspoređeno s necijepljenom kontrolnom skupinom.

Liječnici trebaju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva Foclivia kod trudnica, uzimajući u obzir službene preporuke.

Dojenje

Nema podataka o uporabi cjepiva Foclivia tijekom dojenja. Potrebno je razmotriti moguće koristi za majku i rizike za dojenče prije primjene cjepiva Foclivia tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka koji se odnose na plodnost u ljudi. Ispitivanje na ženama kunića nije pokazalo reproduktivnu ili razvojnu toksičnost cjepiva Foclivia (vidjeti dio 5.3). Muška plodnost nije procjenjivana u životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Foclivia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Sigurnost cjepiva protiv H5N1 kombiniranog s adjuvansom MF59C.1 (7,5 ili 15 mikrograma hemaglutinina, HA) koje sadrži ili soj A/turkey/Turkey/1/2005 ili soj A/Vietnam/1194/2004 procijenjena je u devet kliničkih ispitivanja provedenih u zdravih ispitanika, odnosno u 5055 odraslih, osoba starije dobi i djece. Populaciju odraslih ispitanika činio je 4041 ispitanik u dobi od 18 do 60 godina, a populaciju starijih činilo je 540 ispitanika u dobi od 61 i više godina. U pedijatrijskoj populaciji 214 ispitanika bilo je u dobi od 6 do 35 mjeseci, 167 ispitanika u dobi od 3 do 8 godina i 93 ispitanika u dobi od 9 do 17 godina.

Ukupno gledano, utvrđen je sličan sigurnosni profil u populaciji odraslih, onoj ispitanika starije dobi i djece.

Klinička ispitivanja provedena u 383 ispitanika koja su primila cjepivo sa sojem H1N1, H5N3 ili H9N2 s adjuvansom MF59C.1 pokazala su sigurnosni profil sličan onome u ispitivanjima provedenim s cjepivom protiv H5N1.

Bez obzira na dozu antigena, podtip antigena ili dobnu skupinu, većina lokalnih i sistemskih nuspojava nastalih nakon primjene cjepiva bile su kratkog trajanja, započele su ubrzo nakon cijepljenja i bile su blage ili umjerene težine. U svim je ispitivanjima primijećen opći trend smanjenog prijavljivanja lokalnih nuspojava nakon drugog cijepljenja u usporedbi s prvim.

Tablični popis nuspojava

Najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) prijavljene u odraslih u dobi od 18 do 60 godina bile su bol na mjestu injekcije (59%), mialgija (34%), glavobolja (26%), crvenilo na mjestu injekcije (24%), umor (24%), induracija na mjestu injekcije (21%), oticanje na mjestu injekcije (15%), zimica (13%) i malaksalost (13%).

U ispitanika starije dobi (≥ 61 godine), najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (35%), mialgija (24%), crvenilo na mjestu injekcije (17%), glavobolja (16%), zimica (12%), umor (10%) i malaksalost (10%).

U djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (95%), glavobolja (61%), mialgija (60%), umor (41%), crvenilo na mjestu injekcije (60%), induracija na mjestu injekcije (34%), oticanje na mjestu injekcije (34%), malaksalost (32%), mučnina (25%), znojenje (18%), zimica (19%), proljev (18%) i ekhimoza na mjestu primjene injekcije (16%).

U male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su crvenilo na mjestu injekcije (62%), razdražljivost (57%), osjetljivost (55%), neuobičajena plačljivost (48%), pospanost (45%), induracija na mjestu injekcije (38%), oticanje na mjestu injekcije (37%), promjene u navikama hranjenja (36%), proljev (34%), vrućica (27%), ekhimoza na mjestu injekcije (19%), povraćanje (10%), znojenje (10%) i neuobičajeno znojenje (10%).

Nuspojave, poticane i spontano prijavljene nakon bilo koje doze primljenog cjepiva (tj. prve, druge ili docjepne doze) u svim dobnim skupinama, navedene su prema MedDRA-inim definicijama učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	promjena u navikama hranjenja ¹	gubitak apetita		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ² , proljev ² , povraćanje ²			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	znojenje ² , neuobičajeno znojenje ¹		urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	oticanje na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, osjetljivost na mjestu injekcije ¹ , induracija na mjestu injekcije, crvenilo na mjestu injekcije, ekhimoza na mjestu injekcije ² , umor, zimica/drhtanje, malaksalost, pospanost ¹ , razdražljivost ¹ , neuobičajena plačljivost ¹ , vrućica ³	krvarenje na mjestu injekcije		

¹ Prijavljeno samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 35 mjeseci.

² Prijavljeno kao česta nuspojava u odraslih ispitanika (18–60 godina) i ispitanika starije dobi (≥ 61 godine).

³ Prijavljena kao vrlo česta nuspojava samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljena kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih ispitanika (≥ 61 godine).

Većina ovih nuspojava uglavnom nestaje u roku od 3 dana bez liječenja.

Klinička ispitivanja u posebnim populacijama bolesnika

Nuspojave u posebnim populacijama procjenjivane su u dva klinička ispitivanja, V87_25 i V87_26, koja su uključivala odrasle ispitanike (18-60 godina) i ispitanike starije dobi (≥ 61 godine) koji su bili ili zdravi ili su imali postojeće medicinsko stanje ili stanje imunosupresije.

U ispitivanjima V87_25 i V87_26, sigurnost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u zdravih odraslih i starijih ispitanika bila je konzistentna s podacima o sigurnosti primjene dobivenim u prethodnim kliničkim ispitivanjima. Međutim, u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, prijavljena je nešto viša stopa mučnine (13,0%). Nadalje, više stope artralgijske (do 23,3%) zabilježene su i u odraslih i u starijih ispitanika koji su bili imunokompromitirani ili s postojećim medicinskim stanjem.

Sljedeće poticane prijave nuspojava prikupljene su dodatno u ova dva ispitivanja i zabilježene sa sljedećom učestalosti javljanja u svim skupinama ispitanika koji su primili cjepivo protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 neovisno o dobi i zdravstvenom stanju: dijareja (do 11,9%), gubitak apetita (do 10,9%) i povraćanje (do 1,7%). U oba ispitivanja, ispitanici s postojećim medicinskim stanjem i stanjem imunosupresije prijavili su veću učestalost pojave dijareje, gubitka apetita i povraćanja u usporedbi sa zdravim ispitanicima (neovisno o dobi).

Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet

Nema iskustva s cjepivom Foclivia nakon stavljanja u promet.

Osim štetnih događaja iz kliničkih ispitivanja, u razdoblju praćenja nakon stavljanja u promet cjepiva H1N1v (tijekom pandemije influence 2009. godine odobreno je za primjenu u dobi od 6 mjeseci nadalje, a sadržavalo je isti adjuvans MF59 i bilo je proizvedeno istim postupkom kao i Foclivia) prijavljeni su sljedeći štetni događaji:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Limfadenopatija.

Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije, anafilaksija uključujući dispneju, bronhospazam i edem larinksa, koji u rijetkim slučajevima dovode do šoka.

Poremećaji živčanog sustava

Omaglica, somnolencija, sinkopa, presinkopa, neuralgija, parestezija, konvulzije i neuritis.

Srčani poremećaji

Palpitacija, tahikardija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Kašalj.

Poremećaji probavnog sustava

Bol u abdomenu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Generalizirane kožne reakcije, uključujući svrbež, nespecifični osip, angioedem.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Slabost mišića, bol u udovima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Astenija.

Sljedeći dodatni štetni događaji prijavljeni su tijekom praćenja nakon stavljanja u promet sezonskih neadjuvantiranih trovalentnih cjepiva u svim dobnim skupinama i sezonskog trovalentnog MF59 adjuvantiranog podjediničnog cjepiva protiv influence, a koje je odobreno za primjenu u starijih osoba u dobi od 65 godina navise:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Trombocitopenija (u nekim slučajevima broj trombocita reverzibilno se spustio na manje od 5000 mm³).

Poremećaji živčanog sustava

Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis i Guillain Barréov sindrom.

Krvožilni poremećaji

Vaskulitis koji može biti udružen s prolaznom zahvaćenošću bubrega.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Multiformni eritem.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Prekomjerno oticanje ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna, reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije (nekoliko slučajeva oticanja, bola i crvenila na mjestu injekcije, veličine preko 10 cm i s trajanjem dužim od jednog tjedna).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu: lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02

Klinička djelotvornost i sigurnost

Cjepiva spremna protiv pandemijske influence sadrže antigene influence koji su različiti od onih u trenutačno cirkulirajućim virusima influence. Ti se antigeni mogu smatrati „novim“ antigenima i simuliraju situaciju u kojoj je ciljna populacija za cijepljenje imunološki naivna. Podaci dobiveni nakon cijepljenja cjepivom spremnim protiv pandemijske influence podržat će strategiju cijepljenja koja će se vjerojatno koristiti za pandemijsko cjepivo: klinički podaci koji se odnose na djelotvornost i sigurnost dobiveni nakon cijepljenja cjepivima spremnima protiv pandemijske influence relevantni su za pandemijska cjepiva.

Imunosni odgovor na cjepivo protiv H5N1 kombinirano s MF59C.1 kao adjuvansom, koje sadrži sojeve A/Vietnam/1194/2004 ili A/turkey/Turkey/1/2005.

Odrasli (u dobi od 18 do 60 godina)

Kliničko ispitivanje faze II (V87P1) provedeno je s adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/Vietnam/1194/2004 u 312 zdravih odraslih osoba. Dvije doze cjepiva koje je sadržavalo 7,5 mikrograma hemaglutinina (HA) po dozi primijenjene su u razmaku od tri tjedna u 156 ispitanika. Imunogenost je procijenjena u 149 ispitanika.

U kliničko ispitivanje faze III (V87P13) uključeno je 2693 odraslih ispitanika i 2566 je primilo dvije doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/Vietnam/1194/2004,

7,5 mikrograma HA po dozi, primijenjene u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u podskupini (N=197) ispitanika.

U trećem kliničkom ispitivanju (V87P11) 194 odrasle osobe primile su dvije doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/turkey/Turkey/1/2005, 7,5 mikrograma HA po dozi, u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u 182 ispitanika.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u odraslih osoba izmjereni jednosmjernom radijalnom hemolizom (SRH, engl. *Single Radial Haemolysis*) bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=149	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=197	Ispitivanje V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. doze N=182
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=69	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=128	-
Početni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²	-
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Stopa serokonverzije (95%CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Faktor serokonverzije (95%CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana >4 mm²)

*** omjer geometrijskih sredina (GMR) vrijednosti SRH

Rezultati mikroneutralizacijske (MN) analize na virus A/Vietnam/1194/2004 (Ispitivanje V87P1 i V87P13) ukazuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 67% (60-74) do 85% (78-90), odnosno od 65% (58-72) do 83% (77-89). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Rezultati MN analize u Ispitivanju V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 85% (79-90), odnosno 93% (89-96). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Postojanost protutijela nakon prvog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena je testom inhibicije hemaglutinacije (HI) te SRH i MN testovima. U usporedbi s razinama protutijela dobivenim u 43. danu nakon dovršetka rasporeda prvog cijepljenja, razine protutijela u 202. danu smanjile su se za 1/5 do 1/2 u odnosu na prethodne vrijednosti.

Starije osobe (≥61 godine)

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-Ha protutijela na adjuvantirano cjepivo protiv H5N1 MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 i A/ turkey/Turkey/1/2005) u ispitanika u dobi od 61 godine i starijih (ograničen broj ispitanika bio je stariji od 70 godina; N=123) izmjereni SRH analizom i procijenjeni u dva klinička ispitivanja bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=84 ^a	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=210 ^b	Ispitivanje V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. Doze N=132 ^c
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=66	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=143
Početni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a dob 62-88 godina; ^b dob 61-68 godina; ^c dob 61-89 godina

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana >4 mm²)

*** GMR vrijednosti SRH

Rezultati MN analize na virus A/Vietnam/1194/2004 (Ispitivanje V87P1 i V87P13) ukazuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 57% (50-64) do 79% (68-87), odnosno od 55% (48-62) do 58% (47-69). Rezultati MN analize, slični rezultatima SRH analize, pokazali su snažan imunološki odgovor nakon dovršetka prve serije cijepljenja u populaciji starijih ispitanika.

Rezultati MN analize u Ispitivanju V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 68% (59-75) odnosno 81% (74-87). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom sličan je rezultatima SRH analize.

Postojanost protutijela nakon prvog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena HI, SRH i MN testovima smanjila se s 1/2 na 1/5 njihove postvakcinskih razine u 202. danu u usporedbi s 43. danom nakon dovršetka rasporeda prvog cijepljenja procijenjenog HI, SRH i MN testovima. Do 50% (N=33) starijih ispitanika starih 62 do 88 godina imuniziranih adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 koje sadrži A/Vietnam/1194/2004 u ispitivanju V87P1 imalo je seroprotekciju šest mjeseci.

Treća (booster) doza H5N1 cjepiva kombiniranog s MF59C.1 primijenjena je od 6 mjeseci nakon prve serije cijepljenja. Rezultati su prikazani SRH vrijednostima.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-Ha protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izmjereni SRH analizama bili su sljedeći:

	Ispitivanje V87P1 odrasli A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)	Ispitivanje V87P2 odrasli A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)	Ispitivanje V87P1 starije osobe A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)
SRH	N=71	N=13	N=38
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

• Popratni podaci u populaciji odraslih i starijih osoba

U dva ispitivanja s ciljem određivanja učinkovite doze 80 odraslih osoba primilo je adjuvantirano cjepivo spremno protiv pandemijske influence (H5N3 ili H9N2). Dvije doze cjepiva s virusom soja H5N3 (A/Duck/Singapore/97) u 3 različite doze (7,5, 15 i 30 mikrograma HA po dozi) primijenjene su u razmaku od tri tjedna.

Uzorci seruma testirani su na izvorni virus H5N3 kao i na određen broj izolata virusa H5N1.

Serološki odgovori dobiveni SRH analizom pokazali su da je 100% ispitanika ostvarilo seroprotekciju, a 100% ih je serokonvertiralo nakon dviju injekcija od 7,5 mikrograma. Također je utvrđeno da je adjuvantirano cjepivo izazvalo protutijela koja su stvorila ukriženu zaštitu protiv sojeva virusa H5N1 izoliranih 2003. i 2004. koji pokazuju antigenski pomak u odnosu na izvorne sojeve.

Dvije doze cjepiva koje sadrži virus soja H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) u 4 različite doze (3,75, 7,5, 15 i 30 mikrograma HA po dozi) primijenjene su u razmaku od četiri tjedna. Serološki odgovori dobiveni HI testom pokazali su da je 92% ispitanika ostvarilo seroprotekciju, a 75% ih je serokonvertiralo nakon dviju injekcija od 7,5 mikrograma.

Ukrižena reaktivnost

Križno reaktivan imunološki odgovor izazvan virusom H5N1 A/Vietnam/1194/2004 na viruse A/turkey/Turkey/1/2005 i A/Indonesia/5/2005

Odrasli (18-60 godina)

Stanoviti heterologni imunološki odgovor na viruse A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; podtip 2.2.1) i A/Indonesia/5/2005 (podtip 2.1) bio je uočljiv nakon drugog i nakon trećeg cijepljenja, upućujući na križnu reaktivnost za soj podtipa 1 iz cjepiva i sojeve podtipa 2.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nakon druge doze u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina, izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

	Anti-HA protutijelo	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=70	Ispitivanje V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=60	Ispitivanje V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=30	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=197
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	NP†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Faktor serokonverzije (95%CI)** *	NP†	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	Stopa seroprotekcije (95%CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Stopa serokonverzije (95%CI)°	NP†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Faktor serokonverzije (95%CI)°°	NP†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

† U ispitivanju V87P1: početne vrijednosti nisu testirane

° izmjereno HI testom ≥ 40

°° GMR za HI

Rezultati MN analize za klinička ispitivanja V87P12, V87P3 i V87P13 u gornjoj tablici pokazali su stopu seroprotekcije na virus A/turkey/Turkey/2005 u rasponu od 10% (2-27) do 39% (32-46) te stopu serokonverzije od 10% (2-27) do 36% (29-43). Rezultati MN analize pokazali su da je omjer geometrijskih sredina (GMR) protiv virusa A/turkey/Turkey/2005 u rasponu od 1,59 do 2,95.

Starije osobe (≥ 61 godine)

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije* i faktor serokonverzije** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/turkey/Turkey/05 nakon druge doze u starijih ispitanika u dobi ≥ 61 godine izmjereni SRH analizom i HI testom bili su sljedeći:

	Anti-HA protutijelo	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=37	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=207
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Stopa serokonverzije (95%CI)*	NP***	48% (41-55)
	Faktor serokonverzije (95%CI)**	NP ***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Stopa seroprotekcije (95%CI)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Stopa serokonverzije (95%CI)°	NP***	19% (14-25)
	Faktor serokonverzije (95%CI)°°	NP***	1,79 (1,56-2,06)

* izmjereno SRH analizom $\geq 25 \text{ mm}^2$

** omjer geometrijskih sredina vrijednosti SRH

° izmjereno HI testom ≥ 40

°° omjer geometrijskih sredina vrijednosti HI

*** u V87P1: početna vrijednost nije testirana

Rezultati MN analize za klinička ispitivanja u gornjoj tablici pokazali su stopu seroprotekcije na virus A/turkey/Turkey/05 u rasponu od 11% (3-25) (ispitivanje V87P1) do 30% (24-37) (ispitivanje V87P13) i stopu serokonverzije od 25% (19-31) za ispitivanje V87P13. Rezultati MN analize za ispitivanje V87P13 pokazali su da je GMR protiv virusa A/turkey/Turkey/05 u rasponu od 2,01 (1,78-2,26).

Križno reaktivan imunološki odgovor izazvan virusom A/turkey/Turkey/1/2005 na viruse A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004

Heterologni imunološki odgovor na virus A/Indonesia/5/2005 (podtip 2.1) bio je uočljiv u ispitivanju V87P11 nakon drugog cijepljenja, upućujući na križnu reaktivnost za soj podtipa 2.2.1 iz cjepiva i sojeve podtipa 2.1.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na viruse H5N1 A/ Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004 nakon druge doze u odraslih osoba (18-60 godina) i starijih osoba (≥ 61 godine), izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo		V87P11 Odrasle osobe (18-60 godina) N=182		V87P11 Starije osobe (>61-89 godina) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Faktor serokonverzije (95%CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Stopa seroprotekcije (95%CI) °	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Stopa serokonverzije (95%CI) °	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Faktor serokonverzije (95%CI) °°	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 trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

- ** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** GMR vrijednosti SRH
 - o izmjereno HI testom ≥ 40
 - oo GMR vrijednosti HI

Rezultati MN analize za virus A/Indonesia/5/2005 pokazali su stopu seroprotekcije od 38% (31-45) u odraslih osoba (18-60 godina) i 14% (8-20) u starijih osoba (≥ 61 godine): stopa serokonverzije od 58% (50-65) u odraslih osoba i 30% (23-38) u starijih osoba te omjer geometrijskih sredina (GMR) od 4,67 (3,95-5,56) u odraslih osoba i 2,19 (1,86-2,58) u starijih osoba.

Rezultati MN analize za virus A/Vietnam/1194/2004 pokazali su stopu seroprotekcije od 10% (6-16) u odraslih osoba (18-60 godina) i 6% (3-11) u starijih osoba (≥ 61 godine): stopu serokonverzije od 19% (13-25) u odraslih osoba i 7% (4-13) u starijih osoba te omjer geometrijskih sredina (GMR) od 1,86 (1,63-2,12) u odraslih osoba i 1,33 (1,17-1,51) u starijih osoba.

Dugotrajna imunosna memorija potaknuta docjepljivanjem:

Samo jedno cijepljenje adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 izazvalo je snažan i brz serološki odgovor u ispitanika koji su primarno cijepljeni prije 6 do 8 godina s dvije doze različitog surogata cjepiva, koje je imalo istu formulaciju kao cjepivo, ali je sadržavalo soj H5N3.

U kliničkom ispitivanju faze I (V87P3) odrasli ispitanici u dobi od 18 do 65 godina koji su primarno cijepljeni prije 6 do 8 godina s 2 doze MF59-adjuvantiranog cjepiva protiv H5N3/A/Duck/Singapore/97, primili su 2 booster doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004. SRH rezultati nakon prve doze koja je oponašala primarno cijepljenje prepademijskim cjepivom plus jednokratnu heterolognu booster dozu, pokazalo je stopu seroprotekcije i serokonverzije od 100% (74-100) i 18-storostruki porast SRH površine (GMR).

Alternativni rasporedi cijepljenja:

U kliničkom ispitivanju kojim su se procjenjivala 4 različita rasporeda cijepljenja na 240 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, gdje je druga doza primijenjena 1, 2, 3 ili 6 tjedana nakon prve doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, prema SRH analizi sve su skupine, određene prema rasporedu cijepljenja, postigle visoke razine antitijela tri tjedna nakon 2. cijepljenja. Stope SRH seroprotekcije kretale su se od 86% do 98%, stope serokonverzije od 64% do 90%, a GMR-a između 2,92 i 4,57. Magnituda imunološkog odgovora bila je niža u skupini koja je primila drugu dozu 1 tjedan kasnije, a viša u skupinama s rasporedom koji je imao duže intervale.

Ispitanici s postojećim medicinskim stanjima ili stanjima imunosupresije:

Imunogenost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u odraslih (18-60 godina) i starijih (≥ 61 godine) ispitanika kod kojih postoji patološko stanje (Ispitivanje V87_25) ili stanje imunosupresije (uglavnom ispitanici s HIV-infekcijom) (Ispitivanje V87_26) u usporedbi sa zdravim odraslim osobama (18-60 godina) i osobama starije dobi (≥ 61 godine), procjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja faze III (sa sezonskim trovalentnim inaktiviranim MF59-adjuvantiranim podjedinničnim cjepivom protiv influence odobrenim za primjenu u starijih ispitanika u dobi od 65 godina i starijih kao komparatora). U ispitivanju V87_25 bilo je 96 ispitanika starijih od 70 godina, dok ih je u ispitivanju V87_26 bilo 67. U oba ispitivanja su analize HI, SRH i MN nakon prve kao i nakon druge primijenjene doze pokazale imunogenost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005.

Geometrijska sredina površine*, stope seroprotekcije*, stope serokonverzije* i faktor serokonverzije** za anti-HA protutijelo na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mjerenom analizom SRH 21 dan nakon druge doze bili su sljedeći:

Ispitivanje V87_25				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (19-60 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-79 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Medicinsko stanje N=140	Zdravi N=57	Medicinsko stanje N=143	Zdravi N=57
Geometrijska sredina površine (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)
Stopa seroprotekcije (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)
Stopa serokonverzije (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)
Faktor serokonverzije (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)
Ispitivanje V87_26				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (18-59 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-91 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Imunološki kompromitirani N=143	Zdravi N=57	Imunološki kompromitirani N=139	Zdravi N=62
Geometrijska sredina površine (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)
Stopa seroprotekcije (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)
Stopa serokonverzije (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Faktor serokonverzije (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 trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

* mjereno SRH analizom seroprotekcije: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonverzija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ za ispitanike s početnom vrijednošću SRH površine $\leq 4 \text{ mm}^2$ ili minimalni porast od 50% SRH površine za ispitanike s $> 4 \text{ mm}^2$.

** omjer geometrijskih sredina vrijednosti SRH

Rezultati za HI u dva klinička ispitivanja pokazali su niže vrijednosti od onih zabilježenih u prethodnim ispitivanjima. Stope serokonverzije protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 kretale su se od 37,50% do 43,10% u zdravih odraslih, i od 19,18% do 26,47% u odraslih s postojećom imunosupresijom ili medicinskim stanjem; stope serokonverzije su se kretale od 21,43% do 30,65% u zdravih odraslih ispitanika, i od 24,49% do 27,86% u starijih ispitanika s imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

Rezultati za MN protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 ukazuju na stopu serokonverzije od 66,67% u zdravih odraslih, i kreće se od 33,57% do 54,14% u odraslih s imunosupresijom odnosno postojećim medicinskim stanjem; stope serokonverzije kretale su se od 24,39% do 29,03% u zdravih starijih ispitanika i od 31,65% do 39,42% u starijih ispitanika s imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

U oba ispitivanja, V87_25 i V87_26, niže razine protutijela (izmjerenih analizom HI, SRH i MN) i smanjene stope seroprotekcije u odraslih i starijih ispitanika (≥ 61 godine) s postojećim medicinskim stanjem ili stanjem imunosupresije, upućuju na to da cjepivo protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ne mora izazvati jednaku razinu zaštite protiv soja virusa A/H5N1 kao u zdravih odraslih (vidjeti dio 4.4). Ova ispitivanja pružila su ograničene podatke o imunogenosti u ispitanika s nekim postojećim medicinskim stanjem (osobito oštećenjem funkcije bubrega i perifernom kardiovaskularnom bolešću), odnosno stanjem imunosupresije (osobito primaoci transplantiranih organa i bolesnici koji se liječe od raka). U tim ispitivanjima su u zdravih starijih ispitanika također izmjerene niže razine protutijela i smanjene stope seroprotekcije protiv homolognog virusa podtipa H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u usporedbi sa zdravim odraslima, iako su prethodna ispitivanja pokazala induciranje dovoljnog imunosnog odgovora protiv sojeva H5N1 (vidjeti gore za podatke za starije osobe).

Pedijatrijska populacija

Imunogenost H5N1 u pedijatrijskoj populaciji ocijenjena je u ispitivanjima V87P6 i V87_30.

Ispitivanje V87P6 provedeno je s cjepivom protiv virusa H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u kombinaciji s adjuvansom MF59C.1 na 471 djetetu u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Dvije doze od 7,5 mikrograma primijenjene su u razmaku od tri tjedna, a treća doza 12 mjeseci nakon prve doze. Tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan) sve dobne skupine (tj. od 6 do 35 mjeseci, od 3 do 8 godina i od 9 do 17 godina) postigle su visoke razine protutijela na virus (A/Vietnam/1194/2004), što je procijenjeno SRH i HI testovima i prikazano u tablici u nastavku.

		Djeca (od 6 do 35 mjeseci)	Djeca (od 3 do 8 godina)	Adolescenti (od 9 do 17 godina)
		N=134	N=91	N=89
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Stopa seroprotekcije (95% CI) ^o 43. dan	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Stopa serokonverzije (95% CI) ^{oo} 43. dan	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Faktor serokonverzije (95% CI) ^{ooo} 43. dan naspram 1. danu	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$.

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektiranog 1. dana.

*** Omjeri geometrijskih sredina vrijednosti HI titra

^o Seroprotekcija: SRH površina ≥ 25 mm²

^{oo} Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥ 25 mm² u ispitanika koji su na početku bili seronegativni (SRH površina 1. dana ≤ 4 mm²) ili značajno povećanje (najmanje 50%) SRH površine u ispitanika koji su na početku bili seropozitivni (SRH površina 1. dana > 4 mm²).

^{ooo} Omjeri geometrijskih sredina vrijednosti SRH

Rezultati MN testiranja na virus A/Vietnam/1194/2004 ukazuju na stopu seroprotekcije od 99% (95%CI: 94-100), stopu serokonverzije u rasponu od 97% (95%CI: 91-99) do 99% (95%CI: 96-100) i GMR u rasponu od 29 (95%CI: 25-35) do 50 (95%CI: 44-58).

Ispitivanje V87_30 bilo je randomizirano, za promatrače zaslijepjeno, multicentrično ispitivanje u kojemu se mjerila imunogenost šest formulacija cjepiva u smislu omjera H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 i adjuvansa MF59. U tom je ispitivanju 420 pedijatrijskih ispitanika u dobi od

6 mjeseci do 8 godina podijeljeno u dvije dobne skupine: od 6 do 35 mjeseci (N=210) i od 3 do 8 godina (N=210).

Cjepivo je primijenjeno kao dvije odvojene injekcije u razmaku od 3 tjedna. Razina protutijela na A/turkey/Turkey/1/2005 mjerena je testovima HI i MN tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan). Imunološki odgovor na odobrenu formulaciju (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) i ispitivanu formulaciju s upola manjom količinom antigena (3,75 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) prikazan je u nastavku.

Formulacija		7,5 mikrograma HA/ 100% adjuvans MF59		3,75 mikrograma HA/ 100% adjuvans MF59	
Dobne skupine		od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina	od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% s titrom $\geq 1:40$ (95% CI) 43. dan	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektiranog 1. dana.

*** Omjeri geometrijskih sredina titra

Rezultati imunogenosti s cjepivom Focetria H1N1v (ispitivanje V111_03):

Stopa seroprotekcije, stopa serokonverzije izmjerene HI testom i faktor serokonverzije izražen kao omjer geometrijske sredine HI za anti-HA protutijelo na H1N1 nakon primjene jedne ili dviju doza od 7,5 mikrograma cjepiva Focetria procijenjeni su u 70 djece i adolescenata (od 9 do 17 godina), 60 djece (od 3 do 8 godina), 58 djece (od 12 do 35 mjeseci) te 49 dojenčadi (od 6 do 11 mjeseci). CHMP kriteriji imunogenosti za odrasle (od 18 do 60 godina) dosegnuti su nakon prve i druge doze u svim navedenim dobnim skupinama (u ukupnoj populaciji kao i u podskupini koja je bila seronegativna na početku).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Foclivia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u aktivnoj imunizaciji protiv podtipa H5N1 virusa influence A (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog znanstvenih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni cjepivom Foclivia i sezonskim cjepivom protiv influence koje sadrži adjuvans MF59C.1 ne ukazuju na poseban hazard za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne tolerancije, ženske plodnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti (do kraja razdoblja dojenja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml u jednodoznoj bočici (staklo tipa I) s gumenim čepom (halo-butilna guma). Pakiranje od 10. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lagano protresti prije uporabe.

Nakon protresanja normalni izgled cjepiva Foclivia je mliječnobijela suspenzija.

Vizualno pregledajte suspenziju prije primjene. U slučaju da primijetite bilo kakve čestice i/ili neuobičajen izgled, cjepivo treba baciti.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/577/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. listopada 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Foclivia suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku
Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza)* soja:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 mikrograma** po dozi od 0,5 ml

* umnoženi u oplođenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši

** izraženo u mikrogramima hemaglutinina.

Adjuvans MF59C.1 koji sadrži:

Skvalen	9,75 miligrama
Polisorbat 80	1,175 miligrama
Sorbitantrioleat	1,175 miligrama
Natrijev citrat	0,66 miligrama
Citratna kiselina	0,04 miligrama

Pomoćne tvari:

Tiomersal	0,05 miligrama
-----------	----------------

Ovo je višedozni spremnik. Vidjeti dio 6.5 za broj doza po bočici.

Ovo cjepivo je u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Odlukom EU za pandemiju.

Foclivia može sadržavati ostatke jaja i pilećih proteina, ovalbumina, kanamicinsulfata, neomicinsulfata, formaldehida, hidrokortizona i cetiltrimetilamonijeva bromida koji se upotrebljavaju tijekom postupka proizvodnje (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Mliječnobijela tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa influence u službeno proglašenoj situaciji pandemije.

Foclivia se treba koristiti u skladu sa službenim općim smjernicama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U dobi od 6 mjeseci nadalje: primijeniti dvije doze (svaka od 0,5 ml) u razmaku od 21 dan.

Podaci o trećoj dozi (docjepljivanje, engl. *booster*) primijenjenoj 6 mjeseci nakon prve doze ograničeni su (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Način primjene

Cjepivo se primjenjuje intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u anterolateralni dio bedra u dojenčeta ili, u starijih, u područje deltoidnog mišića nadlaktice.

4.3 Kontraindikacije

Anafilaktička (tj. po život opasna) reakcija u anamnezi, na bilo koji sastojak ovog cjepiva ili na ostatne tvari koje se u cjepivu nalaze u tragovima (jaja, pileće bjelancevine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonij bromid).

Međutim, u pandemijskoj će situaciji možda biti potrebno dati cjepivo pojedincima s anafilaksijom u anamnezi kao što je gore definirano, pod uvjetom da su sredstva i prostorije za oživljavanje odmah dostupne u slučaju potrebe. Vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Potreban je oprez pri primjeni cjepiva kod osoba s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar, na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1, na tiomersal i na ostatne tvari (jaja, pileće bjelancevine, ovalbumin, kanamicinsulfat, neomicinsulfat, formaldehid, hidrokortizon i cetiltrimetilamonij bromid).

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, odgovarajuće liječenje i medicinski nadzor trebaju uvijek biti lako dostupni u slučaju pojave rijetkog anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva.

Ako to pandemijska situacija dopušta, imunizaciju se mora odgoditi u bolesnika s febrilnom bolesti dok vrućica ne prođe.

Imunokompromitirane osobe

Osobe koje su imunokompromitirane zbog terapije imunosupresivima, genskog defekta, infekcije HIV-om ili drugih razloga, mogu imati smanjen imunosni odgovor na aktivnu imunizaciju.

Cjepivo se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nema podataka o supkutanoj primjeni cjepiva Foclivia. Zdravstveni radnici moraju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva u pojedinaca s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem krvarenja zbog kojeg bi bila kontraindicirana intramuskularna injekcija, osim ako moguće koristi nadilaze rizik od krvarenja.

Zaštita od influence

Nije utvrđen imunološki korelat zaštite za influencu A (H5N1).

Zaštitni imunosni odgovor ne mora biti izazvan u svih osoba koje prime cjepivo.

Izvjeshni stupanj križnog reaktivnog imunosnog odgovora primijećen je protiv virusa H5N1 koji pripadaju podtipovima različitim od podtipova soja iz cjepiva. Stupanj zaštite koji se postiže za sojeve H5N1 drugih podtipova nije poznat (vidjeti dio 5.1).

Nema podataka o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi poduprli međusobnu zamjenjivost cjepiva Foclivia i drugih monovalentnih cjepiva protiv virusa H5N1.

Iako nisu dostupni podaci o primjeni cjepiva Foclivia, u ispitanika cijepljenih cjepivom Focetria, H1N1 pandemičnim cjepivom adjuvantiranim s MF59.1 sličnim cjepivu Foclivia, prijavljeni su slučajevi konvulzija praćeni vrućicom ili bez nje.

Do većine febrilnih konvulzija došlo je kod pedijatrijske populacije. Neki su slučajevi primijećeni kod osoba s anamnezom epilepsije. Treba obratiti posebnu pažnju na osobe koje boluju od epilepsije, a liječnik treba osobe (ili roditelje) obavijestiti o mogućnosti pojave konvulzija (vidjeti dio 4.8).

Sinkopa (nesvjestica) se može javiti kao posljedica ili čak prije bilo kakvog cijepljenja kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Ovo stanje može biti popraćeno s nekoliko neuroloških znakova poput prolazne smetnje vida, parestezije i toničko-kloničkih pokreta udova tijekom oporavka. Važno je na adekvatan način provoditi cijepljenje kako bi se izbjegle ozljede prilikom pada u nesvijest.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Kalij

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepivo Foclivia se može primijeniti istodobno s neadjuvantiranim cjepivima protiv sezonske influence a imunizacija se mora provesti na različitim udovima.

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Foclivia s drugim cjepivima osim neadjuvantiranih sezonskih cjepiva protiv influence. Ako se razmatra istovremena primjena s drugim cjepivom, imunizacija se treba provesti na suprotnim udovima. Važno je napomenuti da se nuspojave mogu pojačati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci dobiveni u žena koje su zatrudnile za vrijeme trajanja kliničkih ispitivanja cjepiva Foclivia ili drugih pandemijskih cjepiva adjuvantiranih s MF59C.1 nisu bili dovoljni da bi upućivali na rizike povezane s cjepivom tijekom trudnoće.

Procjenjuje se da je 2009, tijekom pandemije H1N1 više od 90 000 žena cijepljeno tijekom trudnoće cjepivom Focetria (H1N1 pandemijsko cjepivo slično cjepivu Foclivia) koje sadrži istu količinu adjuvansa MF59C.1 kao Foclivia. Spontano prijavljeni slučajevi nakon stavljanja lijeka u promet i intervencijska ispitivanja ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke cijepljenja cjepivom Focetria u odnosu na trudnoću. Osim toga, dva velika opservacijska ispitivanja za procjenjivanje sigurnosti cijepljenja cjepivom Focetria tijekom trudnoće nisu pokazale povećanje stope gestacijskog dijabetesa, preeklampsije, pobačaja, mrtvorodne djece, djece niske porođajne težine, prerano rođene djece, novorođenačke smrti i kongenitalnih malformacija kod gotovo 10 000 cijepljenih trudnica i njihovog potomstva uspoređeno s necijepljenom kontrolnom skupinom.

Liječnici trebaju procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva Foclivia kod trudnica, uzimajući u obzir službene preporuke.

Dojenje

Nema podataka o uporabi cjepiva Foclivia tijekom dojenja. Potrebno je razmotriti moguće koristi za majku i rizike za dojenče prije primjene cjepiva Foclivia tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka koji se odnose na plodnost u ljudi. Ispitivanje na ženkama kunića nije pokazalo reproduktivnu ili razvojnu toksičnost cjepiva Foclivia (vidjeti dio 5.3). Muška plodnost nije procjenjivana u životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Foclivia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka spomenutih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Sigurnost cjepiva protiv H5N1 kombiniranog s adjuvansom MF59C.1 (7,5 ili 15 mikrograma hemaglutinina, HA) koje sadrži ili soj A/turkey/Turkey/1/2005 ili soj A/Vietnam/1194/2004 procijenjena je u devet kliničkih ispitivanja provedenih u zdravih ispitanika, odnosno u 5055 odraslih, osoba starije dobi i djece. Populaciju odraslih ispitanika činio je 4041 ispitanik u dobi od 18 do 60 godina, a populaciju starijih činilo je 540 ispitanika u dobi od 61 i više godina. U pedijatrijskoj populaciji 214 ispitanika bilo je u dobi od 6 do 35 mjeseci, 167 ispitanika u dobi od 3 do 8 godina i 93 ispitanika u dobi od 9 do 17 godina.

Ukupno gledano, utvrđen je sličan sigurnosni profil u populaciji odraslih, onoj ispitanika starije dobi i djece.

Klinička ispitivanja provedena u 383 ispitanika koja su primila cjepivo sa sojem H1N1, H5N3 ili H9N2 s adjuvansom MF59C.1 pokazala su sigurnosni profil sličan onome u ispitivanjima provedenim s cjepivom protiv H5N1.

Bez obzira na dozu antigena, podtip antigena ili dobnu skupinu, većina lokalnih i sistemskih nuspojava nastalih nakon primjene cjepiva bile su kratkog trajanja, započele su ubrzo nakon cijepljenja i bile su blage ili umjerene težine. U svim je ispitivanjima primijećen opći trend smanjenog prijavljivanja lokalnih nuspojava nakon drugog cijepljenja u usporedbi s prvim.

Tablični popis nuspojava

Najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) prijavljene u odraslih u dobi od 18 do 60 godina bile su bol na mjestu injekcije (59%), mialgija (34%), glavobolja (26%), crvenilo na mjestu injekcije (24%), umor (24%), induracija na mjestu injekcije (21%), oticanje na mjestu injekcije (15%), zimica (13%) i malaksalost (13%).

U ispitanika starije dobi (≥ 61 godine), najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (35%), mialgija (24%), crvenilo na mjestu injekcije (17%), glavobolja (16%), zimica (12%), umor (10%) i malaksalost (10%).

U djece i adolescenata u dobi od 3 do 17 godina, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su bol na mjestu injekcije (95%), glavobolja (61%), mialgija (60%), umor (41%), crvenilo na mjestu injekcije (60%), induracija na mjestu injekcije (34%), oticanje na mjestu injekcije (34%), malaksalost (32%), mučnina (25%), znojenje (18%), zimica (19%), proljev (18%) i ekhimoza na mjestu primjene injekcije (16%).

U male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$) bile su crvenilo na mjestu injekcije (62%), razdražljivost (57%), osjetljivost (55%), neuobičajena plačljivost (48%), pospanost (45%), induracija na mjestu injekcije (38%), oticanje na mjestu injekcije (37%), promjene u navikama hranjenja (36%), proljev (34%), vrućica (27%), ekhimoza na mjestu injekcije (19%), povraćanje (10%), znojenje (10%) i neuobičajeno znojenje (10%).

Nuspojave, poticane i spontano prijavljene nakon bilo koje doze primljenog cjepiva (tj. prve, druge ili docjepne doze) u svim dobnim skupinama, navedene su prema MedDRA-inim definicijama učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	promjena u navikama hranjenja ¹	gubitak apetita		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ² , proljev ² , povraćanje ²			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	znojenje ² , neuobičajeno znojenje ¹		urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	oticanje na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, osjetljivost na mjestu injekcije ¹ , induracija na mjestu injekcije, crvenilo na mjestu injekcije, ekhimoza na mjestu injekcije ² , umor, zimica/drhtanje, malaksalost, pospanost ¹ , razdražljivost ¹ , neuobičajena plačljivost ¹ , vrućica ³	krvarenje na mjestu injekcije		

¹ Prijavljeno samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 35 mjeseci.

² Prijavljeno u odraslih ispitanika (18–60 godina) i ispitanika starije dobi (≥ 61 godine) kao česta nuspojava.

³ Prijavljena kao vrlo česta nuspojava samo u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljena kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih ispitanika (≥ 61 godine).

Većina ovih nuspojava uglavnom nestaje u roku od 3 dana bez liječenja.

Klinička ispitivanja u posebnim populacijama bolesnika

Nuspojave u posebnim populacijama procjenjivane su u dva klinička ispitivanja, V87_25 i V87_26, koja su uključivala odrasle ispitanike (18-60 godina) i ispitanike starije dobi (≥ 61 godine) koji su bili ili zdravi ili su imali postojeće medicinsko stanje ili stanje imunosupresije.

U ispitivanjima V87_25 i V87_26, sigurnost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u zdravih odraslih i starijih ispitanika bila je konzistentna s podacima o sigurnosti primjene dobivenim u prethodnim kliničkim ispitivanjima. Međutim, u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, prijavljena je nešto viša stopa mučnine (13,0%). Nadalje, više stope artralgijske (do 23,3%) zabilježene su i u odraslih i u starijih ispitanika koji su bili imunokompromitirani ili s postojećim medicinskim stanjem.

Sljedeće poticane prijave nuspojava prikupljene su dodatno u ova dva ispitivanja i zabilježene sa sljedećom učestalosti javljanja u svim skupinama ispitanika koji su primili cjepivo protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 neovisno o dobi i zdravstvenom stanju: dijareja (do 11,9%), gubitak apetita (do 10,9%) i povraćanje (do 1,7%). U oba ispitivanja, ispitanici s postojećim medicinskim stanjem i stanjem imunosupresije prijavili su veću učestalost pojave dijareje, gubitka apetita i povraćanja u usporedbi sa zdravim ispitanicima (neovisno o dobi).

Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet

Nema iskustva s cjepivom Foclivia nakon stavljanja u promet.

Osim štetnih događaja iz kliničkih ispitivanja, u razdoblju praćenja nakon stavljanja u promet cjepiva H1N1v (tijekom pandemije influence 2009. godine odobreno je za primjenu u dobi od 6 mjeseci nadalje, a sadržavalo je isti adjuvans MF59 i bilo je proizvedeno istim postupkom kao i Foclivia) prijavljeni su sljedeći štetni događaji:

Poremećaji krvi i limfnog sustava Limfadenopatija.

Poremećaji imunološkog sustava
Alergijske reakcije, anafilaksija uključujući dispneju, bronhospazam i edem larinksa, koji u rijetkim slučajevima dovode do šoka.

Poremećaji živčanog sustava
Omaglica, somnolencija, sinkopa, presinkopa, neuralgija, parestezija, konvulzije i neuritis.

Srčani poremećaji
Palpitacija, tahikardija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
Kašalj.

Poremećaji probavnog sustava
Bol u abdomenu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Generalizirane kožne reakcije, uključujući svrbež, nespecifični osip, angioedem.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva
Slabost mišića, bol u udovima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Astenija.

Sljedeći dodatni štetni događaji prijavljeni su tijekom praćenja nakon stavljanja u promet sezonskih neadjuvantiranih trovalentnih cjepiva u svim dobnim skupinama i sezonskog trovalentnog MF59

adjuvantiranog podjediničnog cjepiva protiv influence, a koje je odobreno za primjenu u starijih osoba u dobi od 65 godina navise:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Trombocitopenija (u nekim slučajevima broj trombocita reverzibilno se spustio na manje od 5000 mm³).

Poremećaji živčanog sustava

Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis i Guillain Barréov sindrom.

Krvožilni poremećaji

Vaskulitis koji može biti udružen s prolaznom zahvaćenošću bubrega.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Multiformni eritem.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Prekomjerno oticanje ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna, reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije (nekoliko slučajeva oticanja, bola i crvenila na mjestu injekcije, veličine preko 10 cm i s trajanjem dužim od jednog tjedna).

Ovaj lijek sadrži tiomersal (organski spoj žive) kao konzervans pa je moguća reakcija senzibilizacije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepivo protiv influence, ATK oznaka: J07BB02

Klinička djelotvornost i sigurnost

Cjepiva spremna protiv pandemijske influence sadrže antigene influence koji su različiti od onih u trenutačno cirkulirajućim virusima influence. Ti se antigeni mogu smatrati „novim“ antigenima i simuliraju situaciju u kojoj je ciljna populacija za cijepljenje imunološki naivna. Podaci dobiveni nakon cijepljenja cjepivom spremnim protiv pandemijske influence podržat će strategiju cijepljenja koja će se vjerojatno koristiti za pandemijsko cjepivo: klinički podaci koji se odnose na djelotvornost i sigurnost dobiveni nakon cijepljenja cjepivima spremnima protiv pandemijske influence relevantni su za pandemijska cjepiva.

Imunosni odgovor na cjepivo protiv H5N1 kombinirano s MF59C.1 kao adjuvansom, koje sadrži sojeve A/Vietnam/1194/2004 ili A/turkey/Turkey/1/2005.

Odrasli (u dobi od 18 do 60 godina)

Kliničko ispitivanje faze II (V87P1) provedeno je s adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/Vietnam/1194/2004 u 312 zdravih odraslih osoba. Dvije doze cjepiva koje je sadržavalo 7,5 mikrograma hemaglutinina (HA) po dozi primijenjene su u razmaku od tri tjedna u 156 ispitanika. Imunogenost je procijenjena u 149 ispitanika.

U kliničko ispitivanje faze III (V87P13) uključeno je 2693 odraslih ispitanika i 2566 je primilo dvije doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/Vietnam/1194/2004, 7,5 mikrograma HA po dozi, primijenjene u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u podskupini (N=197) ispitanika.

U trećem kliničkom ispitivanju (V87P11) 194 odrasle osobe primile su dvije doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 koje je sadržavalo soj A/turkey/Turkey/1/2005, 7,5 mikrograma HA po dozi, u razmaku od tri tjedna. Imunogenost je procijenjena u 182 ispitanika.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 i H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u odraslih osoba izmjereni jednosmjernom radijalnom hemolizom (SRH, engl. *Single Radial Haemolysis*) bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=149	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=197	Ispitivanje V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. doze N=182
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=69	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=128	-
Početni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²	-
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Stopa serokonverzije (95%CI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Faktor serokonverzije (95%CI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana >4 mm²)

*** omjer geometrijskih sredina (GMR) vrijednosti SRH

Rezultati mikroneutralizacijske (MN) analize na virus A/Vietnam/1194/2004 (Ispitivanje V87P1 i V87P13) ukazuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 67% (60-74) do 85% (78-90), odnosno od 65% (58-72) do 83% (77-89). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Rezultati MN analize u Ispitivanju V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 85% (79-90), odnosno 93% (89-96). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom u skladu je s rezultatima dobivenim SRH analizom.

Postojanost protutijela nakon prvog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena je testom inhibicije hemaglutinacije (HI) te SRH i MN testovima. U usporedbi s razinama protutijela dobivenim u 43. danu nakon dovršetka rasporeda prvog cijepljenja, razine protutijela u 202. danu smanjile su se za 1/5 do 1/2 u odnosu na prethodne vrijednosti.

Starije osobe (≥61 godine)

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-Ha protutijela na adjuvantirano cjepivo protiv H5N1 MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 i A/turkey/Turkey/1/2005) u ispitanika u dobi od 61 godine i starijih (ograničen broj ispitanika bio je stariji od 70 godina; N=123) izmjereni SRH analizom i procijenjeni u dva klinička ispitivanja bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=84 ^a	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=210 ^b	Ispitivanje V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 dan nakon 2. doze N=132 ^c
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA protutijelo (SRH)	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=66	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=143
Početni serostatus	<4 mm ²	≥4 mm ²
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a dob 62-88 godina; ^b dob 61-68 godina; ^c dob 61-89 godina

* Seroprotekcija: SRH površina ≥25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana >4 mm²)

*** GMR vrijednosti SRH

Rezultati MN analize na virus A/Vietnam/1194/2004 (Ispitivanje V87P1 i V87P13) ukazuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije u rasponu od 57% (50-64) do 79% (68-87), odnosno od 55% (48-62) do 58% (47-69). Rezultati MN analize, slični rezultatima SRH analize, pokazali su snažan imunološki odgovor nakon dovršetka prve serije cijepljenja u populaciji starijih ispitanika.

Rezultati MN analize u Ispitivanju V87P11 na homologni virus A/turkey/Turkey/1/2005 upućuju na stopu seroprotekcije i serokonverzije od 68% (59-75) odnosno 81% (74-87). Imunološki odgovor na cijepljenje procijenjen MN analizom sličan je rezultatima SRH analize.

Postojanost protutijela nakon prvog cijepljenja u ovoj populaciji procijenjena HI, SRH i MN testovima smanjila se s 1/2 na 1/5 njihove postvakcinacijske razine u 202. danu u usporedbi s 43. danom nakon dovršetka rasporeda prvog cijepljenja procijenjenog HI, SRH i MN testovima. Do 50% (N=33) starijih ispitanika starih 62 do 88 godina imuniziranih adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 koje sadrži A/Vietnam/1194/2004 u ispitivanju V87P1 imalo je seroprotekciju šest mjeseci.

Treća (booster) doza H5N1 cjepiva kombiniranog s MF59C.1 primijenjena je od 6 mjeseci nakon prve serije cijepljenja. Rezultati su prikazani SRH vrijednostima.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-Ha protutijela na virus H5N1 A/Vietnam/1194/2004 izmjereni SRH analizama bili su sljedeći:

	Ispitivanje V87P1 odrasli A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)	Ispitivanje V87P2 odrasli A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)	Ispitivanje V87P1 starije osobe A/Vietnam/1194/2004 booster (nakon 2. doze)
SRH	N=71	N=13	N=38
Stopa seroprotekcije (95%CI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Stopa serokonverzije (95%CI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Faktor serokonverzije (95%CI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotekcija: SRH površina ≥ 25 mm²

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥ 25 mm² u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana ≤ 4 mm²) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana > 4 mm²)

*** GMR vrijednosti SRH

• Popratni podaci u populaciji odraslih i starijih osoba

U dva ispitivanja s ciljem određivanja učinkovite doze 80 odraslih osoba primilo je adjuvantirano cjepivo spremno protiv pandemijske influence (H5N3 ili H9N2).

Dvije doze cjepiva s virusom soja H5N3 (A/Duck/Singapore/97) u 3 različite doze (7,5, 15 i 30 mikrograma HA po dozi) primijenjene su u razmaku od tri tjedna.

Uzorci seruma testirani su na izvorni virus H5N3 kao i na određen broj izolata virusa H5N1.

Serološki odgovori dobiveni SRH analizom pokazali su da je 100% ispitanika ostvarilo seroprotekciju, a 100% ih je serokonvertiralo nakon dviju injekcija od 7,5 mikrograma. Također je utvrđeno da je adjuvantirano cjepivo izazvalo protutijela koja su stvorila ukriženu zaštitu protiv sojeva virusa H5N1 izoliranih 2003. i 2004. koji pokazuju antigenski pomak u odnosu na izvorne sojeve.

Dvije doze cjepiva koje sadrži virus soja H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) u 4 različite doze (3,75, 7,5, 15 i 30 mikrograma HA po dozi) primijenjene su u razmaku od četiri tjedna. Serološki odgovori dobiveni HI testom pokazali su da je 92% ispitanika ostvarilo seroprotekciju, a 75% ih je serokonvertiralo nakon dviju injekcija od 7,5 mikrograma.

Ukrižena reaktivnost

Križno reaktivan imunološki odgovor izazvan virusom H5N1 A/Vietnam/1194/2004 na viruse A/turkey/Turkey/1/2005 i A/Indonesia/5/2005

Odrasli (18-60 godina)

Stanoviti heterologni imunološki odgovor na viruse A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; podtip 2.2.1) i A/Indonesia/5/2005 (podtip 2.1) bio je uočljiv nakon drugog i nakon trećeg cijepljenja, upućujući na križnu reaktivnost za soj podtipa 1 iz cjepiva i sojeve podtipa 2.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 nakon druge doze u odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina, izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

	Anti-HA protutijelo	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=70	Ispitivanje V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=60	Ispitivanje V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=30	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=197
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	NP†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Faktor serokonverzije (95%CI)** *	NP†	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	Stopa seroprotekcije (95%CI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Stopa serokonverzije (95%CI)°	NP†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Faktor serokonverzije (95%CI)°°	NP†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)

*** GMR vrijednosti SRH

† U ispitivanju V87P1: početne vrijednosti nisu testirane

° izmjereno HI testom ≥ 40

°° GMR za HI

Rezultati MN analize za klinička ispitivanja V87P12, V87P3 i V87P13 u gornjoj tablici pokazali su stopu seroprotekcije na virus A/turkey/Turkey/2005 u rasponu od 10% (2-27) do 39% (32-46) te stopu serokonverzije od 10% (2-27) do 36% (29-43). Rezultati MN analize pokazali su da je omjer geometrijskih sredina (GMR) protiv virusa A/turkey/Turkey/2005 u rasponu od 1,59 do 2,95.

Starije osobe (≥ 61 godine)

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije* i faktor serokonverzije** za anti-HA protutijela na virus H5N1 A/turkey/Turkey/05 nakon druge doze u starijih ispitanika u dobi ≥ 61 godine izmjereni SRH analizom i HI testom bili su sljedeći:

	Anti-HA protutijelo	Ispitivanje V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=37	Ispitivanje V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 dan nakon 2. doze N=207
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Stopa serokonverzije (95%CI)*	NP***	48% (41-55)
	Faktor serokonverzije (95%CI)**	NP ***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Stopa seroprotekcije (95%CI)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Stopa serokonverzije (95%CI)°	NP***	19% (14-25)
	Faktor serokonverzije (95%CI)°°	NP***	1,79 (1,56-2,06)

* izmjereno SRH analizom $\geq 25 \text{ mm}^2$

** omjer geometrijskih sredina vrijednosti SRH

° izmjereno HI testom ≥ 40

°° omjer geometrijskih sredina vrijednosti HI

*** u V87P1: početna vrijednost nije testirana

Rezultati MN analize za klinička ispitivanja u gornjoj tablici pokazali su stopu seroprotekcije na virus A/turkey/Turkey/05 u rasponu od 11% (3-25) (ispitivanje V87P1) do 30% (24-37) (ispitivanje V87P13) i stopu serokonverzije od 25% (19-31) za ispitivanje V87P13. Rezultati MN analize za ispitivanje V87P13 pokazali su da je GMR protiv virusa A/turkey/Turkey/05 u rasponu od 2,01 (1,78-2,26).

Križno reaktivan imunološki odgovor izazvan virusom A/turkey/Turkey/1/2005 na viruse A/Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004

Heterologni imunološki odgovor na virus A/Indonesia/5/2005 (podtip 2.1) bio je uočljiv u ispitivanju V87P11 nakon drugog cijepljenja, upućujući na križnu reaktivnost za soj podtipa 2.2.1 iz cjepiva i sojeve podtipa 2.1.

Stopa seroprotekcije*, stopa serokonverzije** i faktor serokonverzije*** za anti-HA protutijela na viruse H5N1 A/ Indonesia/5/2005 i A/Vietnam/1194/2004 nakon druge doze u odraslih osoba (18-60 godina) i starijih osoba (≥ 61 godine), izmjereni SRH i HI analizama bili su sljedeći:

Anti-HA protutijelo		V87P11 Odrasle osobe (18-60 godina) N=182		V87P11 Starije osobe (>61-89 godina) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Stopa seroprotekcije (95%CI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Stopa serokonverzije (95%CI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Faktor serokonverzije (95%CI)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
HI	Stopa seroprotekcije (95%CI) °	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Stopa serokonverzije (95%CI) °	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Faktor serokonverzije (95%CI) °°	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 trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

* Seroprotekcija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$

- ** Serokonverzija je definirana kao SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ u ispitanika koji su bili seronegativni na početku ispitivanja (SRH površina 1. dana $\leq 4 \text{ mm}^2$) ili značajni (najmanje 50%-tni) porast SRH površine za ispitanike koji su bili seropozitivni na početku ispitivanja (površina SRH 1. dana $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** GMR vrijednosti SRH
 - izmjereno HI testom ≥ 40
 - GMR vrijednosti HI

Rezultati MN analize za virus A/Indonesia/5/2005 pokazali su stopu seroprotekcije od 38% (31-45) u odraslih osoba (18-60 godina) i 14% (8-20) u starijih osoba (≥ 61 godine): stopa serokonverzije od 58% (50-65) u odraslih osoba i 30% (23-38) u starijih osoba te omjer geometrijskih sredina (GMR) od 4,67 (3,95-5,56) u odraslih osoba i 2,19 (1,86-2,58) u starijih osoba.

Rezultati MN analize za virus A/Vietnam/1194/2004 pokazali su stopu seroprotekcije od 10% (6-16) u odraslih osoba (18-60 godina) i 6% (3-11) u starijih osoba (≥ 61 godine): stopu serokonverzije od 19% (13-25) u odraslih osoba i 7% (4-13) u starijih osoba te omjer geometrijskih sredina (GMR) od 1,86 (1,63-2,12) u odraslih osoba i 1,33 (1,17-1,51) u starijih osoba.

Dugotrajna imunosna memorija potaknuta docjepljivanjem:

Samo jedno cijepljenje adjuvantiranim cjepivom protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004 izazvalo je snažan i brz serološki odgovor u ispitanika koji su primarno cijepljeni prije 6 do 8 godina s dvije doze različitog surogata cjepiva, koje je imalo istu formulaciju kao cjepivo, ali je sadržavalo soj H5N3.

U kliničkom ispitivanju faze I (V87P3) odrasli ispitanici u dobi od 18 do 65 godina koji su primarno cijepljeni prije 6 do 8 godina s 2 doze MF59-adjuvantiranog cjepiva protiv H5N3/A/Duck/Singapore/97, primili su 2 booster doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004. SRH rezultati nakon prve doze koja je oponašala primarno cijepljenje prepademijskim cjepivom plus jednokratnu heterolognu booster dozu, pokazalo je stopu seroprotekcije i serokonverzije od 100% (74-100) i 18-storostruki porast SRH površine (GMR).

Alternativni rasporedi cijepljenja:

U kliničkom ispitivanju kojim su se procjenjivala 4 različita rasporeda cijepljenja na 240 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, gdje je druga doza primijenjena 1, 2, 3 ili 6 tjedana nakon prve doze adjuvantiranog cjepiva protiv H5N1 MF59C.1 A/Vietnam/1194/2004, prema SRH analizi sve su skupine, određene prema rasporedu cijepljenja, postigle visoke razine antitijela tri tjedna nakon 2. cijepljenja. Stope SRH seroprotekcije kretale su se od 86% do 98%, stope serokonverzije od 64% do 90%, a GMR-a između 2,92 i 4,57. Magnituda imunološkog odgovora bila je niža u skupini koja je primila drugu dozu 1 tjedan kasnije, a viša u skupinama s rasporedom koji je imao duže intervale.

Ispitanici s postojećim medicinskim stanjima ili stanjima imunosupresije:

Imunogenost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u odraslih (18-60 godina) i starijih (≥ 61 godine) ispitanika kod kojih postoji patološko stanje (Ispitivanje V87_25) ili stanje imunosupresije (uglavnom ispitanici s HIV-infekcijom) (Ispitivanje V87_26) u usporedbi sa zdravim odraslim osobama (18-60 godina) i osobama starije dobi (≥ 61 godine), procjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja faze III (sa sezonskim trovalentnim inaktiviranim MF59-adjuvantiranim podjedinničnim cjepivom protiv influence odobrenim za primjenu u starijih ispitanika u dobi od 65 godina i starijih kao komparatora). U ispitivanju V87_25 bilo je 96 ispitanika starijih od 70 godina, dok ih je u ispitivanju V87_26 bilo 67. U oba ispitivanja su analize HI, SRH i MN nakon prve kao i nakon druge primijenjene doze pokazale imunogenost cjepiva protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005.

Geometrijska sredina površine*, stope seroprotekcije*, stope serokonverzije* i faktor serokonverzije** za anti-HA protutijelo na H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mjerenom analizom SRH 21 dan nakon druge doze bili su sljedeći:

Ispitivanje V87 25				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (19-60 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-79 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Medicinsko stanje N=140	Zdravi N=57	Medicinsko stanje N=143	Zdravi N=57
Geometrijska sredina površine (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)
Stopa seroprotekcije (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)
Stopa serokonverzije (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)
Faktor serokonverzije (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)
Ispitivanje V87 26				
	Odrasli (20-60 godina) ^a	Odrasli (18-59 godina) ^a	Starije osobe (61-84 godine) ^a	Starije osobe (61-91 godina) ^a
Anti-HA protutijelo (SRH)	Imunološki kompromitirani N=143	Zdravi N=57	Imunološki kompromitirani N=139	Zdravi N=62
Geometrijska sredina površine (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)
Stopa seroprotekcije (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)
Stopa serokonverzije (95% CI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Faktor serokonverzije (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 trenutni raspon dobi populacije uključene u ispitivanje

* mjereno SRH analizom seroprotekcije: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonverzija: SRH površina $\geq 25 \text{ mm}^2$ za ispitanike s početnom vrijednošću SRH površine $\leq 4 \text{ mm}^2$ ili minimalni porast od 50% SRH površine za ispitanike s $>4 \text{ mm}^2$.

** omjer geometrijskih sredina vrijednosti SRH

Rezultati za HI u dva klinička ispitivanja pokazali su niže vrijednosti od onih zabilježenih u prethodnim ispitivanjima. Stope serokonverzije protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 kretale su se od 37,50% do 43,10% u zdravih odraslih, i od 19,18% do 26,47% u odraslih s postojećom imunosupresijom ili medicinskim stanjem; stope serokonverzije su se kretale od 21,43% do 30,65% u zdravih odraslih ispitanika, i od 24,49% do 27,86% u starijih ispitanika s imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

Rezultati za MN protiv homolognog virusa podtipa A/turkey/Turkey/1/2005 ukazuju na stopu serokonverzije od 66,67% u zdravih odraslih, i kreće se od 33,57% do 54,14% u odraslih s imunosupresijom odnosno postojećim medicinskim stanjem; stope serokonverzije kretale su se od 24,39% do 29,03% u zdravih starijih ispitanika i od 31,65% do 39,42% u starijih ispitanika s imunosupresijom ili postojećim medicinskim stanjem. Slični trendovi primijećeni su za stope seroprotekcije u oba ispitivanja.

U oba ispitivanja, V87_25 i V87_26, niže razine protutijela (izmjerenih analizom HI, SRH i MN) i smanjene stope seroprotekcije u odraslih i starijih ispitanika (≥ 61 godine) s postojećim medicinskim stanjem ili stanjem imunosupresije, upućuju na to da cjepivo protiv H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ne mora izazvati jednaku razinu zaštite protiv soja virusa A/H5N1 kao u zdravih odraslih (vidjeti dio 4.4). Ova ispitivanja pružila su ograničene podatke o imunogenosti u ispitanika s nekim postojećim medicinskim stanjem (osobito oštećenjem funkcije bubrega i perifernom kardiovaskularnom bolešću), odnosno stanjem imunosupresije (osobito primaoci transplantiranih organa i bolesnici koji se liječe od raka). U tim ispitivanjima su u zdravih starijih ispitanika također izmjerene niže razine protutijela i smanjene stope seroprotekcije protiv homolognog virusa podtipa H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 u usporedbi sa zdravim odraslima, iako su prethodna ispitivanja pokazala induciranje dovoljnog imunogenog odgovora protiv sojeva H5N1 (vidjeti gore za podatke za starije osobe).

Pedijatrijska populacija

Imunogenost H5N1 u pedijatrijskoj populaciji ocijenjena je u ispitivanjima V87P6 i V87_30.

Ispitivanje V87P6 provedeno je s cjepivom protiv virusa H5N1 A/Vietnam/1194/2004 u kombinaciji s adjuvansom MF59C.1 na 471 djetetu u dobi od 6 mjeseci do 17 godina. Dvije doze od 7,5 mikrograma primijenjene su u razmaku od tri tjedna, a treća doza 12 mjeseci nakon prve doze. Tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan) sve dobne skupine (tj. od 6 do 35 mjeseci, od 3 do 8 godina i od 9 do 17 godina) postigle su visoke razine protutijela na virus (A/Vietnam/1194/2004), što je procijenjeno SRH i HI testovima i prikazano u tablici u nastavku.

		Djeca (od 6 do 35 mjeseci)	Djeca (od 3 do 8 godina)	Adolescenti (od 9 do 17 godina)
		N=134	N=91	N=89
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Stopa seroprotekcije (95% CI) 43. dan	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Stopa serokonverzije (95% CI) 43. dan	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Faktor serokonverzije (95% CI) 43. dan naspram 1. danu	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$.

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektiranog 1. dana.

*** Omjeri geometrijskih sredina vrijednosti HI titra

° Seroprotekcija: SRH površina ≥ 25 mm²

°° Serokonverzija je definirana kao SRH površina ≥ 25 mm² u ispitanika koji su na početku bili seronegativni (SRH površina 1. dana ≤ 4 mm²) ili značajno povećanje (najmanje 50%) SRH površine u ispitanika koji su na početku bili seropozitivni (SRH površina 1. dana > 4 mm²).

°°° Omjeri geometrijskih sredina vrijednosti SRH

Rezultati MN testiranja na virus A/Vietnam/1194/2004 ukazuju na stopu seroprotekcije od 99% (95%CI: 94-100), stopu serokonverzije u rasponu od 97% (95%CI: 91-99) do 99% (95%CI: 96-100) i GMR u rasponu od 29 (95%CI: 25-35) do 50 (95%CI: 44-58).

Ispitivanje V87_30 bilo je randomizirano, za promatrače zaslijepjeno, multicentrično ispitivanje u kojemu se mjerila imunogenost šest formulacija cjepiva u smislu omjera H5N1

A/turkey/Turkey/1/2005 i adjuvansa MF59. U tom je ispitivanju 420 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 8 godina podijeljeno u dvije dobne skupine: od 6 do 35 mjeseci (N=210) i od 3 do 8 godina (N=210).

Cjepivo je primijenjeno kao dvije odvojene injekcije u razmaku od 3 tjedna. Razina protutijela na A/turkey/Turkey/1/2005 mjerena je testovima HI i MN tri tjedna nakon drugog cijepljenja (43. dan). Imunološki odgovor na odobrenu formulaciju (7,5 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) i ispitivanu formulaciju s upola manjom količinom antigena (3,75 mikrograma HA sa 100% adjuvansa MF59, doza od 0,5 ml) prikazan je u nastavku.

Formulacija		7,5 mikrograma HA/ 100% adjuvans MF59		3,75 mikrograma HA/ 100% adjuvans MF59	
Dobne skupine		od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina	od 6 do 35 mjeseci	od 3 do 8 godina
		N=31	N=36	N=36	N=33
HI	Stopa seroprotekcije (95% CI)* 43. dan	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	87% (70-96)	86% (71-95)	86% (71-95)	88% (72-97)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% s titrom $\geq 1:40$ (95% CI) 43. dan	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Stopa serokonverzije (95% CI)** 43. dan	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Faktor serokonverzije (95% CI)*** 43. dan naspram 1. danu	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija je definirana kao HI titar $\geq 1:40$

** Serokonverzija je definirana kao titar od razine ispod granice detekcije do $\geq 1:40$ ili 4-struko povećanje titra detektiranog 1. dana.

*** Omjeri geometrijskih sredina titra

Rezultati imunogenosti s cjepivom Focetria H1N1v (ispitivanje V111_03):

Stopa seroprotekcije, stopa serokonverzije izmjerene HI testom i faktor serokonverzije izražen kao omjer geometrijske sredine HI za anti-HA protutijelo na H1N1 nakon primjene jedne ili dviju doza od 7,5 mikrograma cjepiva Focetria procijenjeni su u 70 djece i adolescenata (od 9 do 17 godina), 60 djece (od 3 do 8 godina), 58 djece (od 12 do 35 mjeseci) te 49 dojenčadi (od 6 do 11 mjeseci). CHMP kriteriji imunogenosti za odrasle (od 18 do 60 godina) dosegnuti su nakon prve i druge doze u svim navedenim dobnim skupinama (u ukupnoj populaciji kao i u podskupini koja je bila seronegativna na početku).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Foclivia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u aktivnoj imunizaciji protiv podtipa H5N1 virusa influence A (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog znanstvenih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni cjepivom Foclivia i sezonskim cjepivom protiv influence koje sadrži adjuvans MF59C.1 ne ukazuju na poseban hazard za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne tolerancije, ženske plodnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti (do kraja razdoblja dojenja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat
tiomersal
voda za injekcije

Za adjuvans, vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5,0 ml u bočici s 10 doza (staklo tipa I) s čepom (halobutilna guma). Pakiranje od 10. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lagano protresti višedoznu bočicu svaki put prije izvlačenja doze (0,5 ml) cjepiva u štrcaljku.

Nakon protresanja normalni izgled cjepiva Foclivia je mliječnobijela suspenzija.

Vizualno pregledajte suspenziju prije primjene. U slučaju da primijetite bilo kakve čestice i/ili neuobičajen izgled, cjepivo treba baciti.

Iako Focetria u višedoznim spremnicima sadrži konzervans koji sprječava rast mikroorganizama, za smanjenje rizika od kontaminacije višedoznog spremnika prilikom izvlačenja svake pojedine doze odgovoran je korisnik.

Na naljepnicu bočice treba zabilježiti datum i vrijeme izvlačenja prve doze.

Između uporaba vratite višedoznu bočicu na preporučene uvjete čuvanja između 2 °C i 8 °C.
Višedoznu bočicu je poželjno iskoristiti unutar 24 sata nakon prvog izvlačenja.

Dostupni podaci ukazuju na mogućnost uporabe višedoznog spremnika u roku od najviše 72 sata od prvog izvlačenja, no takva produžena razdoblja čuvanja treba izbjegavati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/577/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. listopada 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI
I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU
I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU
I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA
ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

Foclivia se može staviti u promet samo ako SZO/EU službeno proglasi pandemiju influence, pod uvjetom da nositelj odobrenja za stavljanje cjepiva Foclivia u promet vodi računa o službeno proglašenom pandemijskom soju.

• Službeno puštanje serije lijeka u promet

Sukladno članku 114 Direktive 2001/83/EC službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Izvan razdoblja pandemije bit će zadržana uobičajena periodičnost i format PSUR-a, uz specifičan pregled štetnih događaja od posebnog interesa (AESI). To treba uključivati podatke iz trenutačnih ispitivanja ili, ako je primjenjivo, stvarne uporabe sojeva cjepiva spremnog protiv pandemijske influence.

Tijekom pandemijske situacije resursi se moraju usmjeriti na pravovremeno i učinkovito praćenje sigurnosnog profila cjepiva protiv influence korištenih tijekom pandemije. Štoviše, jednogodišnji ciklus može biti predug za procjenu sigurnosti cjepiva za koje se visoke razine izlaganja očekuju u kratkom roku. Dakle, godišnji PSUR-ovi za vrijeme razdoblja pandemije bit će zamijenjeni mjesečnim „pojednostavljenim PSUR-ovima“ koje prati sažetak distribucije cjepiva.

Učestalost podnošenja:

- Vrijeme počinje teći od prvog ponedjeljka nakon otpreme prve serije cjepiva.
- Prvo zaključavanje baze je 30 dana kasnije.
- Podnošenje „pojednostavljenog PSUR-a“ izjavitelju i članovima CHMP-a je 45. dan.
- Izjaviteljevo izvješće o procjeni šalje se članovima Povjerenstva za humane lijekove (CHMP) 50. dan.
- Izvješće CHMP-a šalje se proizvođaču cjepiva 55. dan.

- Mjesečno izvještavanje prvih 6 mjeseci.
- Učestalost treba razmotriti nositelj odobrenja i (su)izvjestitelj svakih 6 mjeseci.

Kada se CHMP složi da „pojednostavljeni PSUR“ nije više potreban, potpuni PSUR koji obuhvaća razdoblje od zaključavanja baze zadnjeg rutinskog PSUR-a bit će predan unutar roka koji će dogovoriti s izvjestiteljem.

Format pojednostavljenog PSUR-a:

U PSUR je potrebno uključiti samo spontano prijavljene podatke. To izvješće treba sadržavati sljedeće tablice skupnih podataka:

1. Pregled svih spontanih slučajeva po državi, razvrstanih prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno) i ozbiljnosti, za razdoblje obuhvaćeno izvješćem i skupno.
2. Pregled svih spontanih nuspojava po organskim sustavima (SOC-u) i preporučenom pojmu (PT), razvrstanih prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno) i uključujući broj izvješća o smrtnim slučajevima, za razdoblje obuhvaćeno izvješćem i skupno.
3. Štetne događaje od posebnog interesa stratificirane prema vrsti izvješća (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno). Štetni događaji će biti definirani kako slijedi:

neuritis	PT-ovi „brahijalna plexopatija“, „mononeuritis“, „neuritis“, „neuralgična amiotrofija“, „brahijalni radikulitis“
konvulzije	suženi SMQ „generalizirani konvulzivni napadaji nakon imunizacije“
encefalitis (encefalomijelitis)	suženi SMQ „neinfektivni encefalitis“
vaskulitis	suženi SMQ „vaskulitis“
Guillain-Barréov sindrom (GBS)	suženi SMQ „Guillain-Barréov sindrom“
demijelinizacija	suženi SMQ „demijelinizacija“ (budući da je u ovaj SMQ uključen i GBS, za te dvije kategorije brojevi slučajeva će se preklapati)
Bellova paraliza	PT-ovi „paraliza lica“, „pareza lica“, „poremećaj facijalnog živca“, „okulofacijalna paraliza“, „Bellova paraliza“
imunosna trombocitopenija	HLT trombocitopenije
4. Ozbiljne navedene nuspojave (SOC, PT) stratificirane prema vrsti izvještaja (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno), za razdoblje obuhvaćeno izvještajem i skupno.
5. Sve spontano prijavljene nuspojave po dobnoj skupini, prema SOC-u i PT-u, stratificirane prema vrsti izvještaja (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno), za razdoblje obuhvaćeno izvještajem i skupno.
6. Sve spontano prijavljene nuspojave (SOC, PT) koje su se pojavile u trudnica, stratificirane prema vrsti izvještaja (medicinski potvrđeno ili medicinski nepotvrđeno), za razdoblje obuhvaćeno izvještajem i skupno.

Prilikom sakupljanja podataka potrebno je slijediti sljedeća načela:

- Izuzev tablice 1., sve će se tablice temeljiti na broju reakcija (predstavljeno na PT razini, razvrstano prema organskom sustavu [SOC]), a ne prema broju slučajeva.

- Sve će se tablice temeljiti na generičkim podacima koji nisu specifični za pojedini lijek¹. Podaci specifični za pojedini lijek bit će procijenjeni tijekom obrade signala.
- „Skupno“ znači od uporabe cjepiva; događaji koji nisu prijavljeni tijekom razdoblja od interesa ne unose se u tablice.
- Svi medicinski nepotvrđeni događaji su oni koji su uneseni u bazu podataka do zaključavanja baze. Oni koji još nisu uneseni trebaju biti navedeni u sljedećem „pojednostavljenom PSUR-u“.
- Linearni popis smrtnih slučajeva bit će naveden u Dodatku.

Potrebno je uključiti kratki sažetak u kojemu su naglašeni potvrđeni signali i područja od posebne važnosti, uzimajući u obzir informacije koje proizlaze iz proširenog sigurnosnog praćenja (engl. *Enhanced Safety Surveillance*, ESS). U slučaju pojave više signala, obrada signala može dobiti prioritet te je potrebno osigurati odgovarajuće vremenske planove za predaju potpunih izvješća o procjeni signala.

Izvješće o distribuciji cjepiva

Radi pružanja konteksta za izvješće o sigurnosti, potrebno je uključiti sažetak distribucije cjepiva koje pruža pojedinosti o broju doza cjepiva distribuiranih u

- državama članicama EU za izvještajno razdoblje po serijskom broju,
- državama članicama EU skupno i
- ostatku svijeta.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. Stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:.

¹ Na temelju pretpostavke da naziv lijeka neće biti naveden u značajnom udjelu slučajeva.

Opis	Do datuma
Tijekom pandemije podnositelj će prikupiti podatke o kliničkoj sigurnosti i učinkovitosti pandemijskog cjepiva i predati te informacije CHMP-u na procjenu.	Ovisno o početku i nakon uvođenja cjepiva prilikom prve pandemije.
Tijekom pandemije podnositelj će provesti prošireno sigurnosno praćenje (ESS) kako je navedeno u RMP-u.	Ovisno o početku i nakon uvođenja cjepiva prilikom prve pandemije.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA ZA ŠTRCALJKU****1. NAZIV LIJEKA**

Foclivia suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv pandemijske influence (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži: Djelatni sastojci: Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza), umnoženi u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši i adjuvantirani s MF59C.1, soja:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrograma hemaglutinina

Adjuvans: MF59C.1 emulzija ulja u vodi koja sadrži skvalen, kao uljnu fazu, stabiliziran polisorbitom 80 i sorbitan-trioleatom u citratnom puferu (natrijev citrat, citratna kiselina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

1x jednodozna napunjena štrcaljka (0,5 ml) s iglom
1 x jednodozna napunjena štrcaljka (0,5 ml) bez igle
10 x jednodozna napunjena štrcaljka (0,5 ml) s iglom
10 x jednodozna napunjena štrcaljka (0,5 ml) bez igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena u deltoidni mišić.

Upozorenje: Ne injicirati intravaskularno ili intradermalno.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lagano protresti prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/577/001 1 napunjena štrcaljka s iglom
EU/1/09/577/002 10 napunjenih štrcaljki s iglom
EU/1/09/577/005 1 napunjena štrcaljka bez igle
EU/1/09/577/006 10 napunjenih štrcaljki bez igle

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA ZA 1-DOZNU BOČICU****1. NAZIV LIJEKA**

Foclivia suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv pandemijske influence (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži: Djelatni sastojci: Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza), umnoženi u oplodnim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši i adjuvantirani s MF59C.1, soja:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrograma hemaglutinina

Adjuvans: MF59C.1 emulzija ulja u vodi koja sadrži skvalen, kao uljnu fazu, stabiliziran polisorbitom 80 i sorbitan-trioleatom u citratnom puferu (natrijev citrat, citratna kiselina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

Bočica

10 x 1 doza

1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena u deltoidni mišić.

Upozorenje: Ne injicirati intravaskularno ili intradermalno.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lagano protresti prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno lokalnim zahtjevima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/577/003

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA ZA 10-DOZNU BOČICU****1. NAZIV LIJEKA**

Foclivia suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku
Cjepivo protiv pandemijske influence (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži: Djelatni sastojci: Površinski antigeni virusa influence (hemaglutinin i neuraminidaza), umnoženi u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši i adjuvantirani s MF59C.1, soja:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrograma hemaglutinina

Adjuvans: MF59C.1 emulzija ulja u vodi koja sadrži skvalen, kao uljnu fazu, stabiliziran polisorbitom 80 i sorbitan-trioleatom u citratnom puferu (natrijev citrat, citratna kiselina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat, tiomersal, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.

Bočica

10 x 10 doza

1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena u deltoidni mišić.

Upozorenje: Ne injicirati intravaskularno ili intradermalno.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lagano protresti prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno lokalnim zahtjevima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/577/004

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU I 1-DOZNU BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Foclivia injekcija
Cjepivo protiv pandemijske influence (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)
i.m. injekcija u deltoidni mišić

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Lagano protresti prije uporabe.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

Seqirus S.r.l. - Italija
Čuvati u hladnjaku.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA BOČICU OD 10 DOZA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Foclivia injekcija
Cjepivo protiv pandemijske influence (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)
i.m. injekcija u deltoidni mišić

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Lagano protresti prije uporabe.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Seriya:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

Bočica od 5 ml koja sadrži deset doza (0,5 ml po dozi)

6. DRUGO

Seqirus S.r.l. - Italija
Čuvati u hladnjaku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Foclivia suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Foclivia i za što se koristi
2. Što trebate znati prije nego što primite cjepivo Foclivia
3. Kako se daje Foclivia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Foclivia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Foclivia i za što se koristi

Foclivia je cjepivo namijenjeno za primjenu radi sprječavanja influence (gripe) u službeno proglašenoj pandemiji.

Pandemijska je gripa vrsta influence koja se javlja u intervalima koji variraju od manje od 10 godina do nekoliko desetljeća i brzo se širi diljem svijeta. Simptomi pandemijske gripe slični su onima obične gripe, no mogu biti teži.

Primjenjuje se radi sprječavanja gripe uzrokovane virusom tipa H5N1.

Kada osoba primi cjepivo, prirodni obrambeni sustav tijela (imunološki sustav) stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bolesti. Nijedan sastojak cjepiva ne može izazvati gripu.

Kao i kod svih cjepiva, Foclivia možda neće u potpunosti zaštititi sve cijepljene osobe.

2. Što trebate znati prije nego što primite cjepivo Foclivia

Cjepivo Foclivia ne smijete primiti ako ste:

- imali ozbiljnu alergijsku reakciju (tj. po život opasnu) na bilo koji sastojak cjepiva Foclivia,
- alergični (preosjetljivi) na cjepiva protiv gripe ili bilo koji sastojak cjepiva Foclivia,
- alergični na jaja, pileću bjelančevinu, albumin jaja,
- alergični na kanamicinsulfat i neomicinsulfat (antibiotici), formaldehid, hidrokortizon, cetiltrimetilamonij bromid (CTAB).
- Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip sa svrbežom, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika.
- Međutim, u pandemijskoj situaciji još uvijek možete primiti cjepivo i to samo ako je medicinski tretman odmah dostupan u slučaju da vam se pojavi alergijska reakcija.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primanja ovog cjepiva:

- ako se osjećate kao da imate vrućicu,
- ako imate bilo koju bolest ili infekciju,
- ako primate imunosupresijsku terapiju, npr. kortikosteroidnu terapiju ili kemoterapiju za rak, ili ako imate bilo koju bolest koja Vas čini podložnim infekcijama (bolesti imunodeficijencije).

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate problema s krvarenjem ili ako lako dobijete modrice.

Liječnik vas treba obavijestiti o mogućnosti pojave konvulzija, naročito ako ste ranije imali epilepsiju.

Nesvjestica se može javiti nakon, ili čak prije, bilo kakvog cijepljenja. Stoga obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili pri prijašnjim injekcijama.

Cjepivo Foclivia ne mora u potpunosti zaštititi svaku cijepljenu osobu, naročito ako se radi o starijim osobama i onim s oslabljenim imunološkim sustavom, kao što su bolesnici s HIV-om, ili oni kod kojih postoje dugotrajni zdravstveni problemi poput dijabetesa, plućnih ili srčanih bolesti. Obavijestite svog liječnika ako imate oslabljen imunostni sustav ili neki već postojeći dugotrajni zdravstveni problem.

U bilo kojem od navedenih slučajeva, **OBAVIJESTITE O TOME SVOG LIJEČNIKA ILI MEDICINSKU SESTRU** jer cijepljenje možda neće biti preporučljivo ili će možda biti odgođeno.

Drugi lijekovi i Foclivia

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koji drugi lijek, uključujući lijekove dobivene bez recepta, ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Foclivia se može primijeniti u isto vrijeme kada i neadjuvantirana sezonska cjepiva protiv influence. Nema podataka o primjeni cjepiva Foclivia s cjepivima koja nisu cjepiva protiv gripe. Ako se primjena cjepiva Foclivia s ostalim cjepivima ne može izbjeći, cjepiva treba injicirati u suprotne udove. U takvim slučajevima morate biti svjesni da bi nuspojave mogle biti pojačane.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Vaš liječnik treba procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava spomenute u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

Foclivia sadrži natrij i kalij

Foclivia sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) i manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija i kalija.

3. Kako se daje Foclivia

Vaš liječnik ili medicinska sestra daje cjepivo u skladu sa službenim preporukama.

Doza (0,5 ml) cjepiva injicira se u nadlakticu (deltoidni mišić) ili gornji dio bedra, ovisno o mišićnoj masi.

Drugu dozu cjepiva treba primijeniti nakon razmaka od najmanje 3 tjedna.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Foclivia može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako osjetite sljedeće nuspojave – možda će Vam trebati hitno liječenje ili hospitalizacija:

- otežano disanje, omaglica, slab i ubrzan puls i kožni osip, što su simptomi anafilaktične reakcije (vrlo teške alergijske reakcije).

Niže navedene nuspojave pojavile su se s cjepivom Foclivia u kliničkim ispitivanjima:

Vrlo često (javlja se u više od 1 na 10 korisnika):

- bol/osjetljivost na mjestu injekcije
- otvrdnuće kože na mjestu injekcije
- crvenilo na mjestu injekcije
- oticanje na mjestu injekcije
- modrica na koži na mjestu injekcije*
- bol u mišićima
- glavobolja
- umor
- opće loše osjećanje
- drhtanje
- znojenje*
- mučnina*
- promijenjene navike hranjenja**
- proljev
- povraćanje
- znojenje i neuobičajeno znojenje**
- pospanost**
- razdražljivost**
- neuobičajena plačljivost**
- vrućica***

** Prijavljeno uz učestalost „često“ u odraslih i osoba starije dobi.*

*** Prijavljeno samo u dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci.*

**** Prijavljeno kao vrlo česta nuspojava samo u djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljeno kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih osoba (starijih od 61 godine).*

Često (javlja se u 1 do 10 na 100 korisnika):

- bol u zglobovima
- krvarenje na mjestu injekcije
- gubitak apetita

Manje često (javlja se u 1 do 10 na 1000 korisnika):

- koprivnjača (urtikarija)

Ove su nuspojave obično blage i nestaju u roku od 3 dana bez liječenja. Ako potraju, OBRATITE SE SVOM LIJEČNIKU.

Neželjeni učinci u bolesnika s postojećim dugotrajnim zdravstvenim problemima, poput dijabetesa, plućnih i srčanih bolesti, i bolesnika s oslabljenim imunostim sustavom (imunološki kompromitirani bolesnici) kao što su bolesnici s HIV-om.

Mučnina, bol u zglobovima, proljev i gubitak apetita zabilježeni su vrlo često u toj populaciji. Također, često je zabilježeno povraćanje.

Druge rijetke nuspojave primijećene nakon rutinske primjene

Niže navedene dodatne nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja drugim cjepivom naziva Focetria H1N1v, a koje je slično cjepivu Foclivia i ima isti adjuvans. Te se nuspojave mogu pojaviti s cjepivom Foclivia.

- Generalizirane kožne reakcije uključujući:
 - svrbež
 - osip ili oticanje kože i sluznica
 - angioedem (neuobičajeno oticanje kože, obično oko očiju, oticanje usana, jezika, šaka ili stopala zbog alergijske reakcije)
- Problemi s probavom poput:
 - bolova u trbuhu
- Omaglica, omamljenost
- Neurološki poremećaji poput:
 - jake probadajuće ili pulsirajuće boli duž jednog ili više živaca
 - trnaca
 - napadaja
 - neuritisa (upala živaca)
 - sinkope ili presinkope (nesvjestica ili osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- Otečeni limfni čvorovi, palpitacije (nepravilni ili jaki otkucaji srca), tahikardija (otkucaji srca brži nego što je to normalno), slabost, bol u udovima, kašalj i astenija (neuobičajena slabost)
- Alergijske reakcije koje može pratiti nedostatak zraka, zviždanje u plućima (pri disanju), oticanje grla ili one koje dovode do opasnog smanjenja krvnog tlaka koje, ako se ne liječi, može dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti, zbog čega imaju sve spremno za hitno liječenje u takvim slučajevima

Osim toga, niže navedene nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja adjuvantiranim i neadjuvantiranim cjepivima koja se rutinski daju svake godine radi sprječavanja sezonske gripe. Ove nuspojave mogu se pojaviti pri uporabi cjepiva Foclivia.

- Smanjen broj trombocita koji može dovesti do krvarenja ili nastanka modrica.
- Vaskulitis (upala krvnih žila koja može prouzročiti kožni osip, bol u zglobovima i probleme s bubrežima).
- Multiformni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije koja se pojavljuje kao odgovor na lijekove, infekcije ili bolest).
- Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis (upala središnjeg živčanog sustava) i vrsta paralize koja se naziva Guillain-Barréov sindrom.
- Oticanje, bol i crvenilo na mjestu injekcije koje se proširuje preko 10 cm i traje duže od jednog tjedna (reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije).
- Prekomjerno oticanje ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati cjepivo Foclivia

Cjepivo čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Foclivia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Foclivia sadrži

- Djelatna tvar:

Djelatni sastojci cjepiva su pročišćeni virusni proteini (nazvani hemaglutinin i neuraminidaza). Izolirani su s površine čestica virusa influence, koje su umnožene u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši i inaktivirane formaldehidom. Ti virusni proteini pripremljeni su od soja virusa influence koji je u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i Odluke EU u službeno proglašenoj pandemijskoj situaciji.

Jedna doza (0,5 ml) cjepiva sadrži najmanje 7,5 mikrograma hemaglutinina iz sljedećeg preporučenog soja virusa influence:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Cjepivo sadrži „adjuvans“ (spoj koji sadrži skvalen) za poticanje boljeg odgovora. Adjuvans također uključuje polisorbitat 80 i sorbitan-trioleat u citratnom puferu (natrijev citrat, citratna kiselina).

- Drugi sastojci:

Drugi sastojci su: natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat i voda za injekcije.

Kako Foclivia izgleda i sadržaj pakiranja

Foclivia je mliječnobijela tekućina.

Isporučena je u štrcaljki spremnoj za uporabu koja sadrži jednostruku dozu (0,5 ml) za injekciju, u kutiji od 1 ili 10, sa ili bez igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Proizvođač

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog znanstvenih razloga nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za primjenu cjepiva:

Cjepivo se ni u kojem slučaju ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nema podataka o supkutanoj primjeni cjepiva Foclivia.

Kada se koriste napunjene štrcaljke s Luer Lock sustavom bez igle, skinite kapicu s vrška štrcaljke tako da je zakrenete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nakon što ste kapicu skinuli, natakните iglu na štrcaljku tako da je zakrećete u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude čvrsto pričvršćena. Nakon što je igla čvrsto pričvršćena na svoje mjesto, skinite štitnik s igle i primijenite cjepivo.

Štrcaljka spremna za primjenu sadrži jednostruku dozu za injekciju od 0,5 ml.

Lagano protresti prije uporabe. Nakon protresanja normalni izgled cjepiva Foclivia je mliječnobijela suspenzija.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Foclivia suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
 - Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
 - Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru.
- Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Foclivia i za što se koristi
2. Što trebate znati prije nego što primite cjepivo Foclivia
3. Kako se daje Foclivia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Foclivia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Foclivia i za što se koristi

Foclivia je cjepivo namijenjeno za primjenu radi sprječavanja influence (gripe) u službeno proglašenoj pandemiji.

Pandemijska je gripa vrsta influence koja se javlja u intervalima koji variraju od manje od 10 godina do nekoliko desetljeća i brzo se širi diljem svijeta. Simptomi pandemijske gripe slični su onima obične gripe, no mogu biti teži.

Primjenjuje se radi sprječavanja gripe uzrokovane virusom tipa H5N1.

Kada osoba primi cjepivo, prirodni obrambeni sustav tijela (imunološki sustav) stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bolesti. Nijedan sastojak cjepiva ne može izazvati gripu.

Kao i kod svih cjepiva, Foclivia možda neće u potpunosti zaštititi sve cijepljene osobe.

2. Što trebate znati prije nego što primite cjepivo Foclivia

Cjepivo Foclivia ne smijete primiti ako ste:

- imali ozbiljnu alergijsku reakciju (tj. po život opasnu) na bilo koji sastojak cjepiva Foclivia,
- alergični (preosjetljivi) na cjepiva protiv gripe ili bilo koji sastojak cjepiva Foclivia,
- alergični na jaja, pileću bjelančevinu, albumin jaja,
- alergični na kanamicinsulfat i neomicinsulfat (antibiotici), formaldehid, hidrokortizon, cetiltrimetilamonij bromid (CTAB).
- Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip sa svrbežom, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika.
- Međutim, u pandemijskoj situaciji još uvijek možete primiti cjepivo i to samo ako je medicinski tretman odmah dostupan u slučaju da vam se pojavi alergijska reakcija.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primanja ovog cjepiva:

- ako se osjećate kao da imate vrućicu,
- ako imate bilo koju bolest ili infekciju,
- ako primate imunosupresijsku terapiju, npr. kortikosteroidnu terapiju ili kemoterapiju za rak, ili ako imate bilo koju bolest koja Vas čini podložnim infekcijama (bolesti imunodeficijencije).

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate problema s krvarenjem ili ako lako dobijete modrice.

Liječnik vas treba obavijestiti o mogućnosti pojave konvulzija, naročito ako ste ranije imali epilepsiju.

Nesvjestica se može javiti nakon, ili čak prije, bilo kakvog cijepljenja. Stoga obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili pri prijašnjim injekcijama.

Cjepivo Foclivia ne mora u potpunosti zaštititi svaku cijepljenu osobu, naročito ako se radi o starijim osobama i onim s oslabljenim imunološkim sustavom, kao što su bolesnici s HIV-om, ili oni kod kojih postoje dugotrajni zdravstveni problemi poput dijabetesa, plućnih ili srčanih bolesti. Obavijestite svog liječnika ako imate oslabljen imunostni sustav ili neki već postojeći dugotrajni zdravstveni problem.

U bilo kojem od navedenih slučajeva, **OBAVIJESTITE O TOME SVOG LIJEČNIKA ILI MEDICINSKU SESTRU** jer cijepljenje možda neće biti preporučljivo ili će možda biti odgođeno.

Drugi lijekovi i Foclivia

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koji drugi lijek, uključujući lijekove dobivene bez recepta, ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Foclivia se može primijeniti u isto vrijeme kada i neadjuvantirana sezonska cjepiva protiv influence. Nema podataka o primjeni cjepiva Foclivia s cjepivima koja nisu cjepiva protiv gripe. Ako se primjena cjepiva Foclivia s ostalim cjepivima ne može izbjeći, cjepiva treba injicirati u suprotne udove. U takvim slučajevima morate biti svjesni da bi nuspojave mogle biti pojačane.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Vaš liječnik treba procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava spomenute u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

Foclivia sadrži natrij i kalij

Foclivia sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) i manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija i kalija.

3. Kako se daje Foclivia

Vaš liječnik ili medicinska sestra daje cjepivo u skladu sa službenim preporukama.

Doza (0,5 ml) cjepiva injicira se u nadlakticu (deltoidni mišić) ili gornji dio bedra, ovisno o mišićnoj masi.

Drugu dozu cjepiva treba primijeniti nakon razmaka od najmanje 3 tjedna.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Foclivia može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako osjetite sljedeće nuspojave – možda će Vam trebati hitno liječenje ili hospitalizacija:

- otežano disanje, omaglica, slab i ubrzan puls i kožni osip, što su simptomi anafilaktične reakcije (vrlo teške alergijske reakcije).

Niže navedene nuspojave pojavile su se s cjepivom Foclivia u kliničkim ispitivanjima:

Vrlo često (javlja se u više od 1 na 10 korisnika):

- bol/osjetljivost na mjestu injekcije
- otvrdnuće kože na mjestu injekcije
- crvenilo na mjestu injekcije
- oticanje na mjestu injekcije
- modrica na koži na mjestu injekcije*
- bol u mišićima
- glavobolja
- umor
- opće loše osjećanje
- drhtanje
- znojenje*
- mučnina*
- promijenjene navike hranjenja**
- proljev
- povraćanje
- znojenje i neuobičajeno znojenje**
- pospanost**
- razdražljivost**
- neuobičajena plačljivost**
- vrućica***

** Prijavljeno uz učestalost „često“ u odraslih i osoba starije dobi.*

*** Prijavljeno samo u dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci.*

**** Prijavljeno kao vrlo česta nuspojava samo u djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljeno kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih osoba (starijih od 61 godine).*

Često (javlja se u 1 do 10 na 100 korisnika):

- bol u zglobovima
- krvarenje na mjestu injekcije
- gubitak apetita

Manje često (javlja se u 1 do 10 na 1000 korisnika):

- koprivnjača (urtikarija)

Ove su nuspojave obično blage i nestaju u roku od 3 dana bez liječenja. Ako potraju, OBRATITE SE SVOM LIJEČNIKU.

Neželjeni učinci u bolesnika s postojećim dugotrajnim zdravstvenim problemima, poput dijabetesa, plućnih i srčanih bolesti, i bolesnika s oslabljenim imunim sustavom (imunološki kompromitirani bolesnici) kao što su bolesnici s HIV-om.

Mučnina, bol u zglobovima, proljev i gubitak apetita zabilježeni su vrlo često u toj populaciji. Također, često je zabilježeno povraćanje.

Druge rijetke nuspojave primijećene nakon rutinske primjene

Niže navedene dodatne nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja drugim cjepivom naziva Focetria H1N1v, a koje je slično cjepivu Foclivia i ima isti adjuvans. Te se nuspojave mogu pojaviti s cjepivom Foclivia.

- Generalizirane kožne reakcije uključujući:
 - svrbež
 - osip ili oticanje kože i sluznica
 - angioedem (neuobičajeno oticanje kože, obično oko očiju, oticanje usana, jezika, šaka ili stopala zbog alergijske reakcije)
- Problemi s probavom poput:
 - bolova u trbuhu
- Omaglica, omamljenost
- Neurološki poremećaji poput:
 - jake probadajuće ili pulsirajuće boli duž jednog ili više živaca
 - trnaca
 - napadaja
 - neuritisa (upala živaca)
 - sinkope ili presinkope (nesvjestica ili osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- Otečeni limfni čvorovi, palpitacije (nepravilni ili jaki otkucaji srca), tahikardija (otkucaji srca brži nego što je to normalno), slabost, bol u udovima, kašalj i astenija (neuobičajena slabost)
- Alergijske reakcije koje može pratiti nedostatak zraka, zviždanje u plućima (pri disanju), oticanje grla ili one koje dovode do opasnog smanjenja krvnog tlaka koje, ako se ne liječi, može dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti, zbog čega imaju sve spremno za hitno liječenje u takvim slučajevima

Osim toga, niže navedene nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja adjuvantiranim i neadjuvantiranim cjepivima koja se rutinski daju svake godine radi sprječavanja sezonske gripe. Ove nuspojave mogu se pojaviti pri uporabi cjepiva Foclivia.

- Smanjen broj trombocita koji može dovesti do krvarenja ili nastanka modrica.
- Vaskulitis (upala krvnih žila koja može prouzročiti kožni osip, bol u zglobovima i probleme s bubrežima).
- Multiformni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije koja se pojavljuje kao odgovor na lijekove, infekcije ili bolest).
- Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis (upala središnjeg živčanog sustava) i vrsta paralize koja se naziva Guillain-Barréov sindrom.
- Oticanje, bol i crvenilo na mjestu injekcije koje se proširuje preko 10 cm i traje duže od jednog tjedna (reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije).
- Prekomjerno oticanje ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati cjepivo Foclivia

Cjepivo čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Foclivia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.¶

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Foclivia sadrži

- Djelatna tvar:

Djelatni sastojci cjepiva su pročišćeni virusni proteini (nazvani hemaglutinin i neuraminidaza). Izolirani su s površine čestica virusa influence, koje su umnožene u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši i inaktivirane formaldehidom. Ti virusni proteini pripremljeni su od soja virusa influence koji je u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i Odluke EU u službeno proglašenoj pandemijskoj situaciji.

Jedna doza (0,5 ml) cjepiva sadrži najmanje 7,5 mikrograma hemaglutinina iz sljedećeg preporučenog soja virusa influence:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Cjepivo sadrži „adjuvans“ (spoj koji sadrži skvalen) za poticanje boljeg odgovora. Adjuvans također uključuje polisorbitat 80 i sorbitan-trioleat u citratnom puferu (natrijev citrat, citratna kiselina).

- Drugi sastojci:

Drugi sastojci su: natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat i voda za injekcije.

Kako Foclivia izgleda i sadržaj pakiranja

Foclivia je mliječnobijela tekućina.

Isporučena je u bočici koja sadrži jednostruku dozu (0,5 ml) za injekciju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Proizvođač

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog znanstvenih razloga nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Jednodozna bočica: 1 bočica sadrži jednu dozu (0,5 ml) za injekciju

Upute za primjenu cjepiva:

Cjepivo se ni u kojem slučaju ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nema podataka o supkutanoj primjeni cjepiva Foclivia.

Lagano protresti prije uporabe. Nakon protresanja normalni izgled cjepiva Foclivia je mliječnobijela suspenzija.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Foclivia suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku

Cjepivo protiv pandemijske influence (H5N1) (površinski antigen, inaktivirano, adjuvantirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Foclivia i za što se koristi
2. Što trebate znati prije nego što primite cjepivo Foclivia
3. Kako se daje Foclivia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Foclivia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Foclivia i za što se koristi

Foclivia je cjepivo namijenjeno za primjenu radi sprječavanja influence (gripe) u službeno proglašenoj pandemiji.

Pandemijska je gripa vrsta influence koja se javlja u intervalima koji variraju od manje od 10 godina do nekoliko desetljeća i brzo se širi diljem svijeta. Simptomi pandemijske gripe slični su onima obične gripe, no mogu biti teži.

Primjenjuje se radi sprječavanja gripe uzrokovane virusom tipa H5N1.

Kada osoba primi cjepivo, prirodni obrambeni sustav tijela (imunološki sustav) stvara vlastitu zaštitu (protutijela) protiv bolesti. Nijedan sastojak cjepiva ne može izazvati gripu.

Kao i kod svih cjepiva, Foclivia možda neće u potpunosti zaštititi sve cijepljene osobe.

2. Što trebate znati prije nego što primite cjepivo Foclivia

Cjepivo Foclivia ne smijete primiti ako ste:

- imali ozbiljnu alergijsku reakciju (tj. po život opasnu) na bilo koji sastojak cjepiva Foclivia,
- alergični (preosjetljivi) na cjepiva protiv gripe ili bilo koji sastojak cjepiva Foclivia,
- alergični na jaja, pileću bjelančevinu, albumin jaja,
- alergični na kanamicinsulfat i neomicinsulfat (antibiotici), formaldehid, hidrokortizon, cetiltrimetilamonij bromid (CTAB).
- Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip sa svrbežom, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika.
- Međutim, u pandemijskoj situaciji još uvijek možete primiti cjepivo i to samo ako je medicinski tretman odmah dostupan u slučaju da vam se pojavi alergijska reakcija.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primanja ovog cjepiva:

- ako se osjećate kao da imate vrućicu,
- ako imate bilo koju bolest ili infekciju,
- ako primate imunosupresivnu terapiju, npr. kortikosteroidnu terapiju ili kemoterapiju za rak, ili ako imate bilo koju bolest koja Vas čini podložnim infekcijama (bolesti imunodeficijencije).

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate problema s krvarenjem ili ako lako dobijete modrice.

Liječnik vas treba obavijestiti o mogućnosti pojave konvulzija, naročito ako ste ranije imali epilepsiju.

Nesvjestica se može javiti nakon, ili čak prije, bilo kakvog cijepljenja. Stoga obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili pri prijašnjim injekcijama.

Cjepivo Foclivia ne mora u potpunosti zaštititi svaku cijepljenu osobu, naročito ako se radi o starijim osobama i onim s oslabljenim imunološkim sustavom, kao što su bolesnici s HIV-om, ili oni kod kojih postoje dugotrajni zdravstveni problemi poput dijabetesa, plućnih ili srčanih bolesti. Obavijestite svog liječnika ako imate oslabljen imunostani sustav ili neki već postojeći dugotrajni zdravstveni problem.

U bilo kojem od navedenih slučajeva, **OBAVIJESTITE O TOME SVOG LIJEČNIKA ILI MEDICINSKU SESTRU** jer cijepljenje možda neće biti preporučljivo ili će možda biti odgođeno.

Drugi lijekovi i Foclivia

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koji drugi lijek, uključujući lijekove dobivene bez recepta, ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Foclivia se može primijeniti u isto vrijeme kada i neadjuvantirana sezonska cjepiva protiv influence. Nema podataka o primjeni cjepiva Foclivia s cjepivima koja nisu cjepiva protiv gripe. Ako se primjena cjepiva Foclivia s ostalim cjepivima ne može izbjeći, cjepiva treba injicirati u suprotne udove. U takvim slučajevima morate biti svjesni da bi nuspojave mogle biti pojačane.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Vaš liječnik treba procijeniti koristi i moguće rizike primjene cjepiva.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava spomenute u dijelu 4. „Moguće nuspojave“ mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

Foclivia sadrži tiomersal

Foclivia sadrži tiomersal kao konzervans i moguća je pojava alergijske reakcije. Recite svome liječniku ako imate poznate alergije.

Foclivia sadrži natrij i kalij

Foclivia sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) i manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija i kalija.

3. Kako se daje Foclivia

Vaš liječnik ili medicinska sestra daje cjepivo u skladu sa službenim preporukama.

Doza (0,5 ml) cjepiva injicira se u nadlakticu (deltoidni mišić) ili gornji dio bedra, ovisno o mišićnoj masi.

Drugu dozu cjepiva treba primijeniti nakon razmaka od najmanje 3 tjedna.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Foclivia može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako osjetite sljedeće nuspojave – možda će Vam trebati hitno liječenje ili hospitalizacija:

- otežano disanje, omaglica, slab i ubrzan puls i kožni osip, što su simptomi anafilaktične reakcije (vrlo teške alergijske reakcije).

Niže navedene nuspojave pojavile su se s cjepivom Foclivia u kliničkim ispitivanjima:

Vrlo često (javlja se u više od 1 na 10 korisnika):

- bol/osjetljivost na mjestu injekcije
- otvrdnuće kože na mjestu injekcije
- crvenilo na mjestu injekcije
- oticanje na mjestu injekcije
- modrica na koži na mjestu injekcije*
- bol u mišićima
- glavobolja
- umor
- opće loše osjećanje
- drhtanje
- znojenje*
- mučnina*
- promijenjene navike hranjenja**
- proljev
- povraćanje
- znojenje i neuobičajeno znojenje**
- pospanost**
- razdražljivost**
- neuobičajena plačljivost**
- vrućica***

** Prijavljeno uz učestalost „često“ u odraslih i osoba starije dobi.*

*** Prijavljeno samo u dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 35 mjeseci.*

**** Prijavljeno kao vrlo česta nuspojava samo u djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. Prijavljeno kao česta nuspojava u adolescenata i odraslih u dobi od 9 do 60 godina i kao manje česta u starijih osoba (starijih od 61 godine).*

Često (javlja se u 1 do 10 na 100 korisnika):

- bol u zglobovima
- krvarenje na mjestu injekcije
- gubitak apetita

Manje često (javlja se u 1 do 10 na 1000 korisnika):

- koprivnjača (urtikarija)

Ove su nuspojave obično blage i nestaju u roku od 3 dana bez liječenja. Ako potraju, OBRATITE SE SVOM LIJEČNIKU.

Neželjeni učinci u bolesnika s postojećim dugotrajnim zdravstvenim problemima, poput dijabetesa, plućnih i srčanih bolesti, i bolesnika s oslabljenim imunostim sustavom (imunološki kompromitirani bolesnici) kao što su bolesnici s HIV-om.

Mučnina, bol u zglobovima, proljev i gubitak apetita zabilježeni su vrlo često u toj populaciji. Također, često je zabilježeno povraćanje.

Druge rijetke nuspojave primijećene nakon rutinske primjene

Niže navedene dodatne nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja drugim cjepivom naziva Focetria H1N1v, a koje je slično cjepivu Foclivia i ima isti adjuvans. Te se nuspojave mogu pojaviti s cjepivom Foclivia.

- Generalizirane kožne reakcije uključujući:
 - svrbež
 - osip ili oticanje kože i sluznica
 - angioedem (neuobičajeno oticanje kože, obično oko očiju, oticanje usana, jezika, šaka ili stopala zbog alergijske reakcije)
- Problemi s probavom poput:
 - bolova u trbuhu
- Omaglica, omamljenost
- Neurološki poremećaji poput:
 - jake probadajuće ili pulsirajuće boli duž jednog ili više živaca
 - trnaca
 - napadaja
 - neuritisa (upala živaca)
 - sinkope ili presinkope (nesvjestica ili osjećaj da ćete se onesvijestiti)
- Otečeni limfni čvorovi, palpitacije (nepravilni ili jaki otkucaji srca), tahikardija (otkucaji srca brži nego što je to normalno), slabost, bol u udovima, kašalj i astenija (neuobičajena slabost)
- Alergijske reakcije koje može pratiti nedostatak zraka, zviždanje u plućima (pri disanju), oticanje grla ili one koje dovode do opasnog smanjenja krvnog tlaka koje, ako se ne liječi, može dovesti do šoka. Liječnici su svjesni te mogućnosti, zbog čega imaju sve spremno za hitno liječenje u takvim slučajevima

Osim toga, niže navedene nuspojave pojavile su se u danima ili tjednima nakon cijepljenja adjuvantiranim i neadjuvantiranim cjepivima koja se rutinski daju svake godine radi sprječavanja sezonske gripe. Ove nuspojave mogu se pojaviti pri uporabi cjepiva Foclivia.

- Smanjen broj trombocita koji može dovesti do krvarenja ili nastanka modrica.
- Vaskulitis (upala krvnih žila koja može prouzročiti kožni osip, bol u zglobovima i probleme s bubrežima).
- Multiformni eritem (vrsta alergijske kožne reakcije koja se pojavljuje kao odgovor na lijekove, infekcije ili bolest).
- Neurološki poremećaji kao što su encefalomijelitis (upala središnjeg živčanog sustava) i vrsta paralize koja se naziva Guillain-Barréov sindrom.
- Oticanje, bol i crvenilo na mjestu injekcije koje se proširuje preko 10 cm i traje duže od jednog tjedna (reakcija nalik celulitisu na mjestu injekcije).
- Prekomjerno oticanje ekstremiteta u koji je ubrizgano cjepivo, a koje traje duže od jednog tjedna.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati cjepivo Foclivia

Cjepivo čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Foclivia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, bacite ga. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Foclivia sadrži

- Djelatna tvar:

Djelatni sastojci cjepiva su pročišćeni virusni proteini (nazvani hemaglutinin i neuraminidaza). Izolirani su s površine čestica virusa influence, koje su umnožene u oplodjenim kokošjim jajima iz jata zdravih kokoši i inaktivirane formaldehidom. Ti virusni proteini pripremljeni su od soja virusa influence koji je u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i Odluke EU u službeno proglašenoj pandemijskoj situaciji.

Jedna doza (0,5 ml) cjepiva sadrži najmanje 7,5 mikrograma hemaglutinina iz sljedećeg preporučenog soja virusa influence:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvans:

Cjepivo sadrži „adjuvans“ (spoj koji sadrži skvalen) za poticanje boljeg odgovora. Adjuvans također uključuje polisorbitat 80 i sorbitan-trioleat u citratnom puferu (natrijev citrat, citratna kiselina).

- Drugi sastojci:

Drugi sastojci su: tiomersal, natrijev klorid, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat i voda za injekcije.

Kako Foclivia izgleda i sadržaj pakiranja

Foclivia je mliječnobijela tekućina.

Isporučena je u bočici koja sadrži deset doza (0,5 ml svaka) za injekciju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Proizvođač

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog znanstvenih razloga nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Višedozna bočica: Bočica sadrži 10 doza (po 0,5 ml) za injekciju

Upute za primjenu cjepiva:

Cjepivo se ni u kojem slučaju ne smije primijeniti intravaskularno ili intradermalno. Nema podataka o supkutanoj primjeni cjepiva Foclivia.

Lagano protresti višedoznu bočicu svaki put prije izvlačenja doze (0,5 ml) cjepiva u štrcaljku. Nakon protresanja normalni izgled cjepiva Foclivia je mliječnobijela suspenzija.

Iako Foclivia u višedoznim bočicama sadrži konzervans koji sprječava rast mikroorganizama, za smanjenje rizika od kontaminacije višedoznog spremnika prilikom izvlačenja svake pojedine doze odgovoran je korisnik.

Na naljepnicu bočice treba zabilježiti datum i vrijeme izvlačenja prve doze.

Između uporaba vratite višedoznu bočicu na preporučene uvjete čuvanja između 2 °C i 8 °C. Višedoznu bočicu je poželjno iskoristiti unutar 24 sata nakon prvog izvlačenja.

Dostupni podaci ukazuju na mogućnost uporabe višedozne bočice u roku od najviše 72 sata nakon prvog izvlačenja, no takva produžena razdoblja čuvanja treba izbjegavati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.