

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Foclivia injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Pandeminė vakcina nuo gripo (H5N1) (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Gripo viruso paviršiniai antigenai (hemagliutininas ir neuraminidazė)* iš šios padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 0,5 ml dozėje yra 7,5 mikrogramai**

- * dauginti apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų
- ** hemagliutininas išreikštas mikrogramais.

Adjuvanto MF59C.1 sudėtyje yra:

skvalenas	9,75 miligramai;
polisorbatas 80	1,175 miligramai;
sorbitano trioleatas	1,175 miligramai;
natrio citratas	0,66 miligramai;
citrinų rūgštis	0,04 miligramai.

Ši vakcina atitinka PSO rekomendacijas ir ES sprendimą dėl pandemijos.

Foclivia sudėtyje gali būti gamybos procese naudojamų kiaušinių ir viščiukų baltymų, ovalbumino, kanamicino sulfato, neomicino sulfato, formaldehido, hidrokortizono ir cetiltrimetilamonio bromido, pėdsakų (žr. 4.3 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija užpildytame švirkšte.
Pieno baltumo skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gripo profilaktika esant oficialiai paskelbtai pandemijai.
Foclivia turi būti vartojama pagal oficialius nurodymus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

6 mėnesių ir vyresniems žmonėms: skiriamos dvi dozės (po 0,5 ml), su 21 dienos pertrauka.

Duomenys apie trečią dozę (stiprinamąją), skiriamą praėjus 6 mėnesiams po pirmosios dozės, yra riboti (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius nei 6 mėnesių amžiaus vaikus nėra.

Vartojimo metodas

Vakcina leidžiama į raumenis, pageidautina į priekinę šoninę šlaunies sritį kūdikiams arba į žasto deltinio raumens sritį vyresniems asmenims.

4.3 Kontraindikacijos

Anafilaksinė (t. y. gyvybei pavojinga) reakcija praityje, kurią sukėlė bet kokia sudedamoji dalis (kiaušinio, vištienos baltymo, ovalbumino, kanamicino sulfato, neomicino sulfato, formaldehido, hidrokortizono, cetiltrimetilamonio bromido) ar jų pėdsakai šioje vakcinoje.

Tačiau, esant pandemijai, gali būti tikslinga šią vakciną skirti asmenims, kuriems anksčiau pasireiškė anafilaksija, kaip aprašyta anksčiau, įsitikinus, kad esant būtinybei skubi pagalba bus suteikta nedelsiant. Žr. 4.4 skyrių.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Asmenims, kurių padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje, ir likučiams (kiaušiniui, vištienos baltymams, ovalbuminui, kanamicino sulfatui, neomicino sulfatui, formaldehidui, hidrokortizonui ir cetiltrimetilamonio bromidui), vakcina turi būti suleidžiama atsargiai.

Kaip ir suleidžiant kitas vakcinas, visuomet turi būti paruošta atitinkama medicininė priežiūra ir gydymas tam atvejui, jei pasireikštų reta vakcinos sukelta anafilaksinė reakcija.

Jei pandeminė situacija leidžia, karščiuojančių pacientų vakcinavimas turi būti atidėtas, kol karščiavimas praeis.

Asmenys, kurių imunitetas yra nusilpęs

Asmenims, kurių imunitetas yra nusilpęs dėl imunitetą slopinančių vaistinių preparatų vartojimo, genetinio defekto, ŽIV infekcijos arba kitų priežasčių, gali būti sumažėjęs imuninis atsakas į aktyvią imunizaciją.

Vakcinos jokių būdu negalima suleisti į kraujagyslę arba į odą. Duomenų apie Foclivia suleidimą po oda nėra. Sveikatos priežiūros specialistai turi įvertinti vakcinos suleidimo po oda naudą ir galimą riziką asmenims, sergantiems trombocitopenija arba turintiems kraujo krešumo sutrikimų, dėl kurių negalima leisti į raumenis, nebent tikėtina nauda yra didesnė už grėsmę nukraujuoti.

Apsauga nuo gripo

Imuninės apsaugos nuo A gripo (H5N1) koreliatų nenustatyta.

Apsauginis imuninis atsakas gali pasireikšti ne visiems paskiepytiesiems.

Buvo stebimas tam tikro laipsnio kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas į H5N1 virusus, priklausančius ne šios vakcinos padermės, o kitoms grupėms. Tačiau apsaugos nuo kitų grupių H5N1 padermių laipsnis nežinomas (žr. 5.1 skyrių).

Nėra saugumo, imunogeniškumo ir veiksmingumo duomenų, kurie patvirtintų Foclivia ir kitų H5N1 vienvalenčių vakcinų tarpusavio pakeičiamumą.

Nors duomenų, susijusių su Foclivia vartojimu, nėra, buvo pranešta apie traukulių su karščiavimu (arba be karščiavimo) atvejus, pasireiškusius asmenims, kurie buvo skiepyti Focetria, į Foclivia panašia pandemine H1N1 vakcina, su adjuvantu su MF59.1.

Febriliniai traukuliai dažniausiai pasireiškėdavo vaikams. Kai kuriais atvejais jie pasireiškėdavo asmenims, kurie anksčiau yra sirgę epilepsija. Asmenims, sergantiems epilepsija, turi būti skiriamas ypatingas dėmesys, o gydytojas turi informuoti šiuos asmenis (arba tėvus) apie galimus traukulius (žr. 4.8 skyrių).

Paskiepijus ar netgi prieš skiepijant, kaip psichogeninė reakcija į injekciją gali pasireikšti sinkopė (apalpimas). Kartu gali pasireikšti tam tikri neurologiniai požymiai, pvz., trumpalaikis regos sutrikimas, parestezija ir toniniai kloniniai galūnių judesiai, kurie gali pasireikšti atsigaunant. Svarbu tinkamai atlikti procedūras, kad asmeniui nualpus, jis nesusižalotų.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Kalis

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Foclivia galima skirti kartu su neadjuvantinėmis sezoninėmis vakcinomis nuo gripo, imunizacija turi būti atliekama į skirtingas rankas.

Duomenų apie Foclivia vartojimą kartu su kitokiomis nei neadjuvantinės sezoninės vakcinos nuo gripo nėra. Jei tuo pačiu metu svarstoma vakcinacija kita vakcina, vakcinos turi būti suleidžiamos į skirtingas galūnes. Turi būti žinoma, kad šiuo atveju nepageidaujami poveikiai gali būti labiau išreikšti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie moteris, kurios pastojo klinikinių Foclivia ar panašių pandeminių vakcinų su adjuvantu MF59C.1 tyrimų metu, nepakanka, kad būtų galima informuoti apie su vakcinomis susijusią riziką nėštumo metu.

Tačiau nustatyta, kad 2009 m. H1N1 pandemijos metu per 90000 nėščių moterų buvo paskiepyta Focetria (H1N1 pandeminę vakciną, panašią į Foclivia), kurios sudėtyje yra toks pat MF59C.1 kiekis, kaip ir Foclivia sudėtyje. Remiantis informacija apie spontaniškus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos pranešta vaistui patekus į rinką, bei intervenciniais tyrimais, nenurodomas tiesioginis ar netiesioginis kenksmingas Focetria poveikis nėštumui. Be to, atlikus du didelius stebimuosius tyrimus, kuriais buvo siekiama įvertinti Focetria poveikio saugumą nėštumui, ir ištyrus 10 000 paskiepytų nėščių moterų ir jų atžalų, nenustatytas didesnis gestacinio diabeto, preeklampsijos, persileidimų, negyvų naujagimių, mažo svorio naujagimių, neišnešiojimo, naujagimių mirčių ir įgimtų išsigimimų atvejų skaičius, palyginti su neskiepytų nėščiųjų tyrimais.

Prieš skirdami Foclivia vakciną nėščioms moterims, sveikatos priežiūros specialistai turi įvertinti naudos ir potencialios rizikos santykį bei atsižvelgti į oficialias rekomendacijas.

Žindymas

Duomenų apie Foclivia vartojimą žindymo metu nėra. Prieš skiriant Foclivia žindymo laikotarpiu, reikia atsižvelgti į galimą naudą ir riziką motinai bei kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie žmonių vaisingumą nėra. Tyrimas su triušių patelėmis neparodė toksinio Foclivia poveikio reprodukcijai arba vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Vyrų vaisingumas tyrimais su gyvūnais neištirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Foclivia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kuris 4.8 skyriuje nurodytas poveikis laikinai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

H5N1 vakcinos, sujungtos su adjuvantu MF59C.1 (7,5 arba 15 mikrogramų hemagliutinino, HA), kurios sudėtyje yra A/turkey/Turkey/1/2005 arba A/Vietnam/1194/2004 padermės, saugumas buvo vertinamas atliekant devynis klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, t. y., 5 055 suaugusieji, senyvo amžiaus žmonės ir vaikai. Dalyvavo 4 041 suaugęs 18-60 metų tiriamasis ir 540 senyvo amžiaus 61 metų ir vyresnių tiriamųjų. Vaikų populiacijoje 214 tiriamųjų buvo 6-35 mėnesių amžiaus, 167 tiriamieji buvo 3-8 metų ir 93 tiriamieji buvo 9-17 metų.

Bendri saugumo duomenys suaugusiųjų, senyvo amžiaus žmonių ir vaikų populiacijose buvo panašūs.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 383 tiriamieji, gavę MF59C.1 adjuvantinės vakcinos su H1N1, H5N3 arba H9N2 paderme, parodė panašius į H5N1 tyrimų saugumo duomenis.

Nepriklausomai nuo antigeno dozės, antigeno pogrupio arba amžiaus grupės, dauguma vietinių ir sisteminių nepageidaujamų reakcijų į suleistą dozę truko trumpai, prasidėjo netrukus po vakcinacijos ir buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Visų tyrimų metu pastebėta bendra tendencija, kad pranešimų apie vietines nepageidaujamas reakcijas po antrosios vakcinacijos gauta mažiau nei po pirmosios.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

18-60 metų suaugusiems dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (59 %), mialgija (34 %), galvos skausmas (26 %), paraudimas injekcijos vietoje (24 %), nuovargis (24 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (21 %), patinimas injekcijos vietoje (15 %), šaltkrėtis (13 %) ir negalavimas (13 %).

Senyvo amžiaus tiriamiesiems (≥ 61 metų) dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (35 %), mialgija (24 %), paraudimas injekcijos vietoje (17 %), galvos skausmas (16 %), šaltkrėtis (12 %), nuovargis (10 %) ir negalavimas (10 %).

Vaikams ir paaugliams nuo 3 iki 17 metų dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (95 %), galvos skausmas (61 %), mialgija (60 %), nuovargis (41 %), paraudimas injekcijos vietoje (60 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (34 %), patinimas injekcijos vietoje (34 %), negalavimas (32 %), pykinimas (25 %), prakaitavimas (18 %), šaltkrėtis (19 %), viduriavimas (18 %) ir ekchimozė injekcijos vietoje (16 %).

Kūdikiams ir vaikams nuo 6 iki 35 mėnesių dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo paraudimas injekcijos vietoje (62 %), dirglumas (57 %), jautrumas (55 %), neįprastas verkimas (48 %), mieguistumas (45 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (38 %), patinimas injekcijos vietoje (37 %), pakitę mitybos įpročiai (36 %), viduriavimas (34 %), karščiavimas (27 %), ekchimozė injekcijos vietoje (19 %), vėmimas (10 %), prakaitavimas (10 %) ir neįprastas prakaitavimas (10 %).

Įprastos ir neįprastos nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos po bet kurios vakcinacijos (t. y. pirmosios, antrosios arba stiprinamosios dozės) visoms tiriamųjų amžiaus grupėms, išvardytos pagal tokį MedDRA dažnio apibūdinimą ir organų sistemų klases: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($\geq 1/10\,000$).

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Pakitę mitybos įpročiai ¹	Apetito praradimas		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas ² , viduriavimas ² , vėmimas ²			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Prakaitavimas ² , neįprastas prakaitavimas ¹		Dilgėlinė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas	Sąnarių skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Patinimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, jautrumas injekcijos vietoje ¹ , odos injekcijos vietoje sukietėjimas, paraudimas injekcijos vietoje, ekchimozė injekcijos vietoje ² , nuovargis, šaltkrėtis / drebulys, negalavimas, mieguistumas ¹ , dirglumas ¹ , neįprastas verkimas ¹ , karščiavimas ³	Kraujavimas injekcijos vietoje		

¹ Nustatyta tik tiriamiems 6-35 mėnesių vaikams

² Nustatyta kaip dažnas suaugusiems (18-60 metų) ir senyvo amžiaus žmonėms (≥ 61 metų)

³ Nustatyta kaip labai dažnas tik tiriamiems nuo 6 mėnesių iki 8 metų amžiaus vaikams. Nustatyta kaip dažnas 9-60 metų paaugliams ir suaugusiems bei nedažnas senyvo amžiaus žmonėms (≥ 61 metų)

Dauguma šių reakcijų paprastai išnyksta per 3 dienas negydant.

Specifinių populiacijų klinikiniai tyrimai

Specifinėms populiacijoms pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo tiriamos dviem klinikiniais tyrimais V87_25 ir V87_26, kuriuose dalyvavo suaugę (18-60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamieji, kurie buvo sveiki arba sirgo pagrindinėmis ligomis arba imunitetą slopinančiomis ligomis.

Tyrimuose V87_25 ir V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 saugumas sveikiems suaugusiems ir senyvo amžiaus tiriamiesiems atitiko esamus saugumo duomenis, gautus ankstesnių klinikinių tyrimų metu. Tačiau tiriamiesiems nuo 18 iki 60 metų amžiaus, kurių imunitetas yra nusilpęs, nustatytas šiek tiek didesnis pykinimo dažnis (13,0 %). Taip pat nustatytas didesnis artralgijos dažnis (iki 23,3 %) pacientams, kurių imunitetas yra nusilpęs, ir tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis.

Šios įprastos nepageidaujamų reakcijų buvo papildomai nustatytos šiuose dviejuose tyrimuose ir tokiu dažniu visiems tiriamiesiems, gavusiems H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, nepriklausomai nuo amžiaus ar sveikatos būklės: viduriavimas (iki 11,9 %), apetito praradimas (iki 10,9 %) bei vėmimas (iki 1,7 %). Abiejų tyrimų metu tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis ir imunitetą slopinančiomis ligomis, dažniau nustatytas viduriavimas, apetito praradimas ir vėmimas nei sveikiems tiriamiesiems (nepriklausomai nuo amžiaus).

Poregistracinis stebėjimas

Poregistracinio Foclivia vartojimo patirties nėra.

Be išvardytų klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų reiškinių, per poregistracinį H1N1v (patvirtintos vartoti vaikams nuo 6 mėnesių amžiaus 2009 m. gripo pandemijos metu, kurios sudėtyje yra to paties adjuvanto MF59 ir kuri pagaminta taikant tą patį gamybos procesą kaip Foclivia) stebėjimą pranešta apie toliau nurodytus nepageidaujamus reiškinius.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Limfadenopatija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Alerginės reakcijos, anafilaksija, įskaitant dispnėją, bronchų spazmą, gerklų edemą, retais atvejais progresuojančios iki šoko.

Nervų sistemos sutrikimai

Svaigulys, mieguistumas, trumpalaikis sąmonės netekimas, presinkopė, neuralgija, parestezija, traukuliai ir neuritas.

Širdies sutrikimai

Palpitacija, tachikardija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Kosulys.

Virškinimo trakto sutrikimai

Pilvo skausmas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Generalizuotos odos reakcijos, įskaitant niežėjimą, nespecifinį išbėrimą, angioneurozinę edemą.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Raumenų silpnumas, skausmas galūnėse.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Astenija.

Toliau pateikti nepageidaujami reiškiniai, nustatyti poregistracinio sezoninių neadjuvantinių trivalentinių vakcinų, kurios skirtos vartoti visoms amžiaus grupėms, ir adjuvantinės sezoninės trivalentės vakcinos nuo gripo su adjuvantu MF59, patvirtintos vartoti 65 metų ir vyresniems tiriamiesiems, stebėjimo metu.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Trombocitopenija (kai kuriais atvejais grįžtama, esant mažesniai kaip $5000/\text{mm}^3$ trombocitų kiekiui).

Nervų sistemos sutrikimai

Neurologiniai sutrikimai, pavyzdžiui, encefalomyelitas ir *Guillain Barré* sindromas.

Kraujagyslių sutrikimai

Vaskulitas, kuris gali būti susijęs su laikinu inkstų veiklos sutrikimu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Daugiaformė eritema.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Didelis patinimas injekcijos į galūnę vietoje, trunkantis ilgiau kaip savaitę, į celiulitą panaši reakcija injekcijos vietoje (kai kurie patinimo, skausmo ir paraudimo, apimančio daugiau kaip 10 cm ir truncančio ilgiau kaip 1 savaitę, atvejai).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Vakcina nuo gripo, ATC kodas: J07BB02

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Parengties pandemijai vakcinų sudėtyje yra gripo viruso antigenų, kurie skiriasi nuo šiuo metu cirkuliuojančių gripo virusų. Šie antigenai atpažįstami kaip „nauji“ antigenai ir stimuliuoja situaciją, kurioje vakcinuojama populiacija yra imunologiškai naivi. Duomenys gauti vartojant parengties pandemijai vakciną palaiko vakcinavimo strategiją, kuri turėtų būti naudojama pandeminiams vakcinoms: klinikinio veiksmingumo ir saugumo duomenys būdingi parengties pandemijai vakcinoms tinkami ir pandeminiams vakcinoms.

Imuninis atsakas į H5N1 vakciną, sujungtą su adjuvantu MF59C.1, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004 arba A/turkey/Turkey/1/2005 padermės.

Suaugusieji (18-60 metų)

Buvo atliktas II fazės H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004, klinikinis tyrimas (V87P1), kuriame dalyvavo 312 sveikų suaugusiųjų. 156 tiriamiesiems su trijų savaitių pertrauka buvo paskirtos dvi vakcinos dozės, kurių sudėtyje yra 7,5 mikrogramo hemaglutinino (HA)/dozė. Imunogeniškumas įvertintas 149 tiriamiesiems.

III fazės klinikiniam tyrimo (V87P13) dalyvavo 2693 suaugę tiriamieji ir 2 566 gavo su trijų savaitių pertrauka dvi dozės H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogramo HA/dozė. Imunogeniškumas buvo vertinamas tiriamųjų pogrupyje (N=197).

Trečiame klinikiniam tyrimo (V87P11) dalyvavo 194 suaugusieji tiriamieji, ir jiems buvo suleistos dvi dozės H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogramo HA/dozė; tarp injekcijų padaryta trijų savaitių pertrauka. Imunogeniškumas įvertintas 182 tiriamiesiems.

Suaugusiųjų asmenų anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ir H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius***, matuojant pagal vienietinės radialinės hemolizės (VRH) tyrimą, buvo toks:

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 4 21 diena po 2-os dozės N=149	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=197	Klinikinis tyrimas V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 diena po 2-os dozės N=182
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 diena po 2-os dozės N=69	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=128	-
Pradinė serologinė būklė	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serokonversijos lygis (95%PI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	

* Seroprotekcija: VRH sritis ≥ 25 mm²

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis ≥ 25 mm² tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis ≤ 4 mm²), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis > 4 mm²)

*** VRH geometrinių vidurkių reikšmės (GVR)

Mikroneutralizacijos (MN) tyrimų (tyrimų V87P1 ir V87P13) rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos ir serokonversijos lygis yra atitinkamai nuo 67% (60-74) iki 85% (78-90) ir nuo 65% (58-72) iki 83% (77-89). Vakcinacijos imuninio atsako MN tyrimo rezultatai panašūs į rezultatus, gautus, atliekant VRH.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus (tyrimas V87P11) seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai yra atitinkamai 85 % (79-90) ir 93 % (89-96). MN tyrimu įvertintas imuninis atsakas į vakciną atitinka VRH tyrimo metu gautus rezultatus.

Antikūnų išsilaikymas šioje populiacijoje po pirminės vakcinacijos buvo vertinti pagal hemagliutinacijos slopinimo (HI), VRH ir MN tyrimus. 202 dieną antikūnų lygis sumažėjo nuo 1/5 iki 1/2 jų pradinio lygio, lyginant su antikūnų lygiu 43 dieną po pirminės vakcinacijos pabaigos.

Senyvo amžiaus žmonės (≥ 61 metų)

61 metų ir vyresnio amžiaus tiriamųjų (ribotas skaičius vyresnių nei 70 metų amžiaus tiriamųjų; N=123) anti-HA antikūnų prieš H5N1 MF59C.1 adjuvantinę vakciną (A/Vietnam/1194/2004 ir A/turkey/Turkey/1/2005) seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius*** matuojant pagal VRH dviejuose klinikiniuose tyrimuose buvo toks:

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 4 21 diena po 2-os dozės N=84 ^a	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 diena po 2-os dozės N=210 ^b	Klinikinis tyrimas V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 5 21 diena po 2-os dozės N=132 ^c
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=66	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=143
Pradinė serologinė būklė	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a. Amžius 62-88 metai; ^b amžius 61-68 metai; ^c amžius 61-89 metai

* Seroprotekcija: VRH sritis ≥ 25 mm²

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis ≥ 25 mm² tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis ≤ 4 mm²), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis > 4 mm²)

*** VRH GVR

MN tyrimų (tyrimų V87P1 ir V87P13) rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos ir serokonversijos lygis yra atitinkamai nuo 57% (50-64) iki 79% (68-87) ir nuo 55% (48-62) iki 58% (47-69). MN rezultatai yra panašūs į VRH rezultatus ir rodo, kad yra stiprus imuninis atsakas po pirminės vakcinacijos kurso senyvo amžiaus tiriamųjų populiacijoje.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus (tyrimas V87P11) seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai yra atitinkamai 68 % (59-75) ir 81 % (74-87). MN tyrimu įvertintas imuninis atsakas į vakciną atitinka VRH tyrimo metu gautus rezultatus.

Antikūnų išsilaikymas šioje populiacijoje po pirminės vakcinacijos buvo vertinti pagal HI, VRH ir MN tyrimus, ir MN tyrimo rezultatai sumažėjo nuo 1/2 iki 1/5 jų lygio po vakcinacijos 202 dieną, lyginant su 43 diena po pirminės vakcinacijos, vertinant pagal HI, VRH ir MN tyrimus. Tyrimo V87P1 metu po šešių mėnesių iki 50 % (N=33) H5N1 MF59C.1 adjuvantine vakcina, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004, imunizuotų vyresnio amžiaus žmonių nuo 62 iki 88 metų turėjo serologinę apsaugą.

Trečia H5N1 vakcinos, sujungtos su MF59C.1, dozė (stiprinamoji) buvo paskirta praėjus 6 mėnesiams po pirminės vakcinacijos dozių. Pateikiami rezultatai pagal VRH.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Vietnam/1194/2004 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius*** matuojant pagal VRH buvo toks:

	Klinikinis tyrimas V87P1 suaugusiųjų A/Vietnam/1194/200 4 stiprinamoji dozė po 2-os dozės	Klinikinis tyrimas V87P2 suaugusiųjų A/Vietnam/1194/200 4 stiprinamoji dozė po 2-os dozės	Klinikinis tyrimas V87P1 senyvo amžiaus žmonių A/Vietnam/1194/2004 stiprinamoji dozė po 2-os dozės
VRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

*** VRH GVR

• Palaikomieji tyrimai su suaugusiųjų ir senyvo amžiaus žmonių populiacija

Dviejų dozių išvadų tyrimuose 80 suaugusiems buvo skirta parengties pandemijai vakcina (H5N3 arba H9N2). H5N3 (A/Duck/Singapore/97) padermę turinti vakcina buvo skiriama du kartus, 3 skirtingomis dozėmis (7,5; 15 ir 30 mikrogramų HA/dozė), vakcinos buvo skiriamos 3 savaitių skirtumu.

Kraujo plazmos mėginiai buvo tiriami dėl originalaus H5N3 ir dėl H5N1 izoliatų skaičiaus.

Serologinis atsakas tirtas atliekant VRH parodė, kad 100 % asmenų įgijo seroprotekciją bei 100 % asmenų įgijo serokonversiją po dviejų 7,5 mikrogramo injekcijų. Be to, nustatyta, kad vakcina su adjuvantu skatina susidaryti antikūnus, kurie kryžmiškai apsaugojo nuo H5N1 padermių, izoliuotų 2003 ir 2004 metais, kurie rodė tam tikrą antigeninį slinkimą, lyginant su originaliomis padermėmis.

H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) padermę turinti vakcina buvo skiriama du kartus, 4 skirtingomis dozėmis (3,75; 7,5; 15 ir 30 mikrogramų HA/dozė). Vakcinos buvo skiriamos keturių savaitių skirtumu. Serologinis atsakas buvo tirtas atliekant HI tyrimą, parodžiusį, kad 92% tiriamųjų įgavo seroprotekciją ir 75% tiriamųjų įgavo serokonversiją po dviejų 7,5 mikrogramo injekcijų.

Kryžminis reaktyvumas

Kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas, kurį sukėlė H5N1 A/Vietnam/1194/2004, į A/turkey/Turkey/1/2005 ir į A/Indonesia/5/2005

Suaugusieji (18-60 metų)

Tam tikras heterologinis imuninis atsakas į A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; grupė 2.2.1) ir A/Indonesia/5/2005 (grupė 2.1) buvo aptinkamas ir po antrosios, ir po trečiosios vakcinos dozės. Jis parodė kryžminį 1 grupės vakcinos ir 2 grupės štamo reakcingumą.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 18–60 metų suaugusių asmenų seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos koeficientas*** po antrosios dozės, naudojant VRH ir HI tyrimus, buvo tokie:

	Anti-HA antikūnas	Tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=70	Tyrimas V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=60	Tyrimas V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=30	Tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=197
VRH	Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serokonversijos lygis (95%PI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI)***	NA†	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	Seroprotekcijos lygis (95%PI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Serokonversijos lygis (95%PI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI)°°	NA†	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

* Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

*** VRH GVR

† Tyrimo V87P1 pradinis lygis nematuotas

° išmatuota atliekant HI tyrimą ≥ 40

°° HI GVR

Klinikinių tyrimų V87P12, V87P3 ir V87P13 MN tyrimų rezultatai, pateikti ankstesnėje lentelėje, parodė, kad A/turkey/Turkey/2005 seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai atitinkamai svyruoja nuo 10 % (2–27) iki 39 % (32–46) ir nuo 10 % (2–27) iki 36 % (29–43). Remiantis MN rezultatais, A/turkey/Turkey/2005 GVR svyruoja nuo 1,59 iki 2,95.

Senyvo amžiaus žmonės (≥ 61 metų)

Senyvo amžiaus, ≥ 61 metų, tiriamųjų anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/05 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis* ir serokonversijos faktorius** po antrosios dozės matuojant pagal VRH ir HI buvo toks:

	Anti-HA antikūnai	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=37	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=207
VRH	Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Serokonversijos lygis (95%PI)*	Netaikoma***	48% (41-55)
	Serokonversijos faktorius (95%PI)**	Netaikoma***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotekcijos lygis (95%PI)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Serokonversijos lygis (95%PI)°	Netaikoma***	19% (14-25)
	Serokonversijos faktorius (95%PI)°°	Netaikoma***	1,79 (1,56-2,06)

* matuota pagal VRH tyrimą $\geq 25 \text{ mm}^2$

** VRH geometrinis vidurkis

° matuota pagal HI tyrimą ≥ 40

°° HI geometrinis vidurkis

*** Tyrimo V87P1 pradinis lygis nematuotas

Klinikinių tyrimų MN rezultatai, pateikti prieš tai esančioje lentelėje, parodė, kad seroprotekcijos lygis prieš A/turkey/Turkey/05 svyruoja nuo 11% (3-25) (klinikiniame tyrime V87P1) iki 30% (24-37) (klinikiniame tyrime V87P13), o serokonversijos lygis klinikiniame tyrime V87P13 yra 25% (19-31). Remiantis klinikinio tyrimo V87P13 MN rezultatais, A/turkey/Turkey/05 GVR yra 2,01 (1,78-2,26).

Kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas, kurį sukėlė A/turkey/Turkey/1/2005, į A/Indonesia/5/2005 ir į A/Vietnam/1194/2004

Heterologinis imuninis atsakas į A/Indonesia/5/2005 (grupė 2.1) buvo nustatytas tyrime V87P11 po antrosios vakcinos dozės. Jis parodė kryžminį 2.2.1 grupės vakcinos ir 2.1 grupės vakcinos reaktyvumą.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Indonesia/5/2005 ir A/Vietnam/1194/2004 suaugusių asmenų (18-60 metų) ir senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos koeficientas*** po antrosios dozės, naudojant VRH ir HI tyrimus, buvo tokie:

Anti-HA antikūnas		V87P11 suaugusieji (18-60 metų) N=182		V87P11 senyvo amžiaus žmonės (≥ 61-89 metų) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
VRH	Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversijos lygis (95%PI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI)***	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	Seroprotekcijos lygis (95%PI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversijos lygis (95%PI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a faktinio įtrauktos populiacijos amžiaus intervalas

* Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

*** VRH GVR

^o išmatuota atliekant HI tyrimą ≥ 40

^{oo} HI GVR

MN tyrimų rezultatai, parodė, kad A/Indonesia/5/2005 seroprotekcijos lygis suaugusių asmenų (18–60 metų) yra 38 % (31-45), senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) yra 14 % (8-20), serokonversijos lygis suaugusių asmenų yra 58 % (50-65) ir senyvo amžiaus žmonių – 30 % (23-38), o GVR suaugusių asmenų yra 4,67 (3,95-5,56), senyvo amžiaus žmonių – 2,19 (1,86-2,58).

MN tyrimų rezultatai, parodė, kad A/Vietnam/1194/2004 seroprotekcijos lygis suaugusių asmenų (18–60 metų) yra 10 % (6-16), senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) yra 6 % (3-11), serokonversijos lygis suaugusių asmenų yra 19 % (13-25) ir senyvo amžiaus žmonių – 7 % (4-13), o GVR suaugusių asmenų yra 1,86 (1,63-2,12), senyvo amžiaus žmonių – 1,33 (1,17-1,51).

Ilgalaikė imunologinė atmintis po stiprinamosios dozės:

Viena H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinės dozė sukėlė stiprų ir greitą serologinį atsaką organizme tiriamų asmenų, prieš 6–8 metus imunizuotų dviem dozėmis kitokios vakcinės, kurios formuluotė yra tokia pati, tačiau jam naudojama H5N3 padermė.

Pirmoje klinikinio tyrimo (V87P3) fazėje 18–65 metų amžiaus suaugusiems tiriamiesiems, kurie prieš 6–8 metus buvo paskiepyti 2 dozėmis MF59 adjuvantinės H5N3 vakcinės/A/Duck/Singapore/97, buvo suleistos 2 stiprinamosios H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinės dozės. Po pirmosios dozės, imituojančios prepandeminę imunizaciją kartu su viena heterologine stiprinamąja doze, VRH tyrimo rezultatai parodė 100 % (74-100) seroprotekcijos ir serokonversijos lygį bei VRH srities padidėjimą 18 kartų (GVR).

Skirtingi vakcinavimo intervalai:

Klinikinio 4 skirtingų vakcinavimo intervalų tyrimo su 240 18–60 metų amžiaus tiriamųjų metu, kai antroji dozė buvo suleista praėjus 1, 2, 3 arba 6 savaitėms po pirmosios H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinės dozės, vertinant VRH tyrimu, visose vakcinavimo intervalų grupėse pasiektas didelis antikūnų kiekis. VRH seroprotekcijos lygis buvo nuo 86 % iki 98 %, serokonversijos lygis buvo nuo 64 % iki 90 %, geometrinių vidurkių reikšmės (GVR) buvo nuo 2,92 iki 4,57. Imuninis grupės, kuriai antroji dozė buvo suleista po 1 savaitės, atsakas buvo silpnesnis, o ilgesnių intervalų grupės – stipresnis.

Tiriamieji, sergantys pagrindinėmis arba imunitetą slopinančiomis ligomis:

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imunogeniškumas suaugusiems (18-60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis (V87_25) arba imunitetą slopinančiomis ligomis (daugiausia ŽIV infekuotiems tiriamiesiems) (tyrimas V87_26), palyginti su sveikais tiriamaisiais (18-60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) žmonėmis, buvo vertinamas dviem atsitiktinių imčių, III fazės kontroliuojamaisiais klinikiniais tyrimais (naudojant sezoninę, trivalentę, inaktyvuotą, su adjuvantu MF59, subvieneto gripo vakciną, patvirtintą vartoti 65 metų ir vyresnio amžiaus tiriamiesiems kaip lyginamąjį vaistinį preparatą). Tyrimo V87_25 ir V87_26 atitinkamai 25,

96 ir 67 tiriamiesiems buvo daugiau kaip 70 metų. Abiejų tyrimų metu HI, VRH ir MN tyrimais nustatytas H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imunogeniškumas po pirmosios ir antrosios dozės.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 geometrinio vidurkio sritis*, seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis* ir serokonversijos koeficientas**, nustatyti VRH tyrimais, praėjus 21 dienai po antrosios dozės, buvo tokie:

Tyrimas V87_25				
	Suaugusieji (20-60 metų) ^a	Suaugusieji (19-60 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-84 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-79 metų) ^a
Anti-HA antikūnas (VRH)	Ligos N=140	Sveiki N=57	Ligos N=143	Sveiki N=57
Geometrinio vidurkio sritis (95%PI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversijos lygis (95%PI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversijos koeficientas (95%PI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Tyrimas V87_26				
	Suaugusieji (20-60 metų) ^a	Suaugusieji (18-59 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-84 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-91 metų) ^a
Anti-HA antikūnas (VRH)	Nusilpusio imuniteto N=143	Sveiki N=57	Nusilpęs imuniteto N=139	Sveiki N=62
Geometrinio vidurkio sritis (95%PI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversijos lygis (95%PI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversijos koeficientas (95%PI)**	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 faktinio įtrauktos populiacijos amžiaus intervalas

* nustatyta VRH tyrimu seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonversija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių pradinė VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$ arba ne mažiau kaip 50 % VRH srities padidėjimas tiriamiesiems su $> 4 \text{ mm}^2$.

** VRH geometrinių vidurkių reikšmės

Dviejų klinikinių tyrimų HI rezultatai parodė mažesnes vertes už nustatytas ankstesnių tyrimų metu. Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 tyrimo rezultatus serokonversijos lygis sveikiems suaugusiesiems atitinkamai svyravo nuo 37,50 % iki 43,10 %; suaugusiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 19,18 % iki 26,47 %; sveikiems senyvo amžiaus suaugusiesiems serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 21,43 % iki 30,65 % ir senyvo amžiaus tiriamiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 24,49 % iki 27,86 %. Abiejų tyrimų metu nustatyta panaši seroprotekcijos lygių tendencija.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus serokonversijos lygis sveikiems suaugusiesiems yra 66,67 %, suaugusiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, atitinkamai svyruoja nuo 33,57 % iki 54,14 %; sveikiems senyvo amžiaus

tiriamiesiems serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 24,39 % iki 29,03 %, senyvo amžiaus tiriamiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 31,65 % iki 39,42 %. Abiejų tyrimų metu nustatyta panaši seproprotekcijos lygių tendencija.

Abiejų tyrimų V87_25 ir V87_26 metu mažesnis antikūnų kiekis (vertinant HI, VRH ir MN tyrimais) ir sumažėjęs seroprotekcijos lygis suaugusiems ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis arba imunitetą slopinančiomis ligomis, rodo, kad H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 gali neteikti to paties lygio apsaugos nuo A/H5N1 padermės, palyginti su sveikais suaugusiaisiais (žr. 4.4 skyrių). Šie tyrimai pateikė nedaug imunogeniškumo duomenų apie tiriamuosius, sergančius pagrindinėmis ligomis (ypač inkstų veiklos sutrikimu ir širdies bei kraujagyslių liga) ir imunitetą slopinančiomis ligomis (ypač transplantato recipientus ir pacientus, kuriems gydomas vėžys). Šių tyrimų metu taip pat pagal homologinio H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 tyrimo rezultatus nustatytas mažesnis antikūnų kiekis ir sumažėjęs seroprotekcijos lygis sveikiems senyvo amžiaus tiriamiesiems, palyginti su sveikais suaugusiaisiais, nors ankstesni tyrimai parodė pakankamai imunogenišką atsaką į H5N1 padermes (žr. pirmiau pateikiamą informaciją apie senyvo amžiaus žmones).

Vaikų populiacija

aH5N1 imunogeniškumas vaikų populiacijai buvo vertinamas atliekant tyrimus V87P6 ir V87_30.

Buvo atliktas vakcinos H5N1 A/Vietnam/1194/2004, sujungtos su adjuvantu MF59C.1, tyrimas V87P6, kuriame dalyvavo 471 vaikas nuo 6 mėnesių iki 17 metų amžiaus. Buvo paskirtos dvi vakcinos dozės po 7,5 mikrogramo su trijų savaičių pertrauka ir trečia dozė praėjus 12 mėnesių po pirmosios dozės. Praėjus 3 savaitėms po antrosios vakcinacijos (43 diena) visose amžiaus grupėse (t. y., 6-35 mėnesių, 3-8 metų ir 9-17 metų) buvo aukštas antikūnų titras prieš (A/Vietnam/1194/2004) matuojant pagal VRH ir HI – pateikta toliau esančioje lentelėje.

		Vaikai (nuo 6 iki 35 mėnesių)	Vaikai (nuo 3 iki 8 metų)	Paaugliai (nuo 9 iki 17 metų)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroprotekcijos lygis (95%PI)* 43-a diena	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serokonversijos lygis (95%PI)** 43-a diena	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43-os dienos iki 1-os dienos	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
VRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotekcijos lygis (95%PI) ^o 43-a diena	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Serokonversijos lygis (95%PI) ^{oo} 43-a diena	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI) ^{ooo} Nuo 43-os dienos iki 1-os dienos	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija apibrėžiama kaip HI titras $\geq 1:40$

** Serokonversija apibrėžiama kaip neaptinkamas titras iki $\geq 1:40$ arba padidėjimas 4 kartais nuo aptinkamo 1-osios dienos titro

*** HI geometrinų vidurkių reikšmės

- ° Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$
- °° Serokonversija apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)
- °°° VRH geometrinių vidurkių reikšmės

MN rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos lygis yra 99% (95%PI: 94-100), serokonversijos lygis nuo 97% (95%PI: 91-99) iki 99% (95%PI: 96-100) ir GMR nuo 29 (95%PI: 25-35) iki 50 (95%PI: 44-58).

Tyrimas V87_30 buvo atsitiktinių imčių, stebėtojų koduotas, daugiacentris tyrimas, kuriuo buvo vertinamas šešių H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ir adjuvanto MF59 formų imunogeniškumas. Šio tyrimo metu tiriami 420 vaikų nuo 6 mėnesių iki 8 metų buvo padalyti į dvi amžiaus kohortas: 6-35 mėnesių amžiaus (N = 210) ir 3-8 metų amžiaus (N = 210).

Vakcina buvo skiriama dviem atskiromis injekcijomis su 3 savaitių pertrauka. Antikūnų prieš A/turkey/Turkey/1/2005 kiekis buvo matuojamas atliekant HI ir MN tyrimus, praėjus trims savaitėms po antrosios vakcinacijos (43 dieną). Imunologinis atsakas į patvirtintą formuluotę (7,5 mikrogramo HA su 100 % adjuvanto MF59, 0,5 ml dozė) ir tyrimo formuluotę su puse antigeno kiekio (3,75 mikrogramo HA su 100 % adjuvanto MF59, 0,5 ml dozė) pateikiamas toliau.

Formuluotė		7,5 mikrogramo HA/ 100 % adjuvanto MF59		3,75 mikrogramo HA/ 100 % adjuvanto MF59	
Amžiaus grupės		Nuo 6 iki 35 mėnesių	Nuo 3 iki 8 metų	Nuo 6 iki 35 mėnesių	Nuo 3 iki 8 metų
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Seroprotekcijos lygis (95 % PI)* 43 diena	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversijos lygis (95 % PI)** 43 diena	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86% (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43 dienos iki 1 dienos	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% su $\geq 1:40$ titru (95 % PI) 43 diena	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversijos lygis (95 % PI)** 43 diena	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43 dienos iki 1 dienos	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija apibrėžiama kaip HI titras $\geq 1:40$

** Serokonversija apibrėžiama kaip neaptinkamas titras iki $\geq 1:40$ arba padidėjimas 4 kartais nuo aptinkamo 1-osios dienos titro

*** Geometrinių titro vidurkių reikšmės

Focetria H1N1v (V111_03 tyrimas) imunogeniškumo rezultatai:

Seroprotekcijos lygis* ir serokonversijos lygis* išmatuoti atlikus HI tyrimą, o serokonversijos faktorius**, išreikštas kaip HI geometrinis anti-HA antikūno prieš H1N1 vidurkis, suvartojus vieną ir dvi 7,5 mikrogramų Focetria dozes, buvo įvertintas ištyrus 70 vaikų ir paauglių (9–17 metų amžiaus), 60 vaikų (3–8 metų amžiaus), 58 vaikus (12–35 mėnesių amžiaus) ir 49 kūdikius (6–11 mėnesių amžiaus). CHMP suaugusiems asmenims (18–60 metų amžiaus) nustatyti imunogeniškumo kriterijai buvo patenkinti tiek po pirmosios, tiek po antrosios dozės visose aukščiau išvardytose amžiaus grupėse (bendrojoje populiacijoje ir serologiškai neigiamos pradinės būklės pogrupyje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Foclivia tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis aktyviai imunizacijai prieš gripo A viruso H5N1 pogrupį. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Foclivia registruotas “išimtinėmis sąlygomis”.

Tai reiškia, kad dėl mokslinių argumentų nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir jei reikės atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenys nebūtinai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis neklinikiniais duomenimis, gautais ištyrus Foclivia ir sezoninio gripo vakciną, kurios sudėtyje yra MF59C.1 adjuvanto, specifinis pavojus žmonėms, atsižvelgiant į įprastus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, vietinį toleravimą, moterų vaisingumą ir toksiškumą reprodukcijai bei vystymuisi (iki žindymo laikotarpio pabaigos), nenustatytas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Kalio chloridas
Kalio-divandenilio fosfatas
Dinatrio fosfatas dihidratas
Magnio chloridas heksahidratas
Kalcio chloridas dihidratas
Injekcinis vanduo

Apie adjuvantą žr. 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

1 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Jeigu vakcina buvo užšaldyta, išmeskite ją. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,5 ml užpildytame švirkšte (I tipo stiklas) su stūmoklio kamščiu (brombutilo guma). Pakuotėse yra po 1 ir 10 švirkštų su adata arba be jos. Švirkštuose be adatos įtaisyta *Luer Lock* sistema. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą atsargiai supurtykite.

Supurčius Foclivia įprastai atrodo kaip pieno baltumo suspensija.

Prieš vartodami apžiūrėkite suspensiją. Jei yra bet kokių dalelių ir (arba) suspensijos išvaizda neįprasta, vakciną reikia išmesti.

Naudodami užpildytą švirkštą be adatos, kuriame įtaisyta *Luer Lock* sistema, nuimkite galiuko dangtelį atsukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Nuėmę galiuko dangtelį, pritvirtinkite adatą prie švirkšto sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę, kol užsifiksuos. Kai adata užsifiksuos, nuimkite apsauginę adatos gaubtelį ir suleiskite vakciną.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. birželio 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Foclivia injekcinė suspensija

Pandeminė vakcina nuo gripo (H5N1) (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Gripo viruso paviršiniai antigenai (hemagliutininai ir neuraminidazė)* iš šios padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 0,5 ml dozėje yra 7,5 mikrogramai**

* dauginti apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų

** hemagliutininai išreikšti mikrogramais.

Adjuvanto MF59C.1 sudėtyje yra:

skvalenas	9,75 miligramai;
polisorbatas 80	1,175 miligramai;
sorbitano trioleatas	1,175 miligramai;
natrio citratas	0,66 miligramai;
citrinų rūgštis	0,04 miligramai.

Ši vakcina atitinka PSO rekomendacijas ir ES sprendimą dėl pandemijos.

Foclivia sudėtyje gali būti gamybos procese naudojamų kiaušinių ir viščiukų baltymų, ovalbumino, kanamicino sulfato, neomicino sulfato, formaldehido, hidrokortizono ir cetiltrimetilamonio bromido, pėdsakų (žr. 4.3 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.

Pieno baltumo skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gripo profilaktika esant oficialiai paskelbtai pandemijai.

Foclivia turi būti vartojama pagal oficialius nurodymus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

6 mėnesių ir vyresniems žmonėms: skiriamos dvi dozės (po 0,5 ml), su 21 dienos pertrauka.

Duomenys apie trečią dozę (stiprinamąją), skiriamą praėjus 6 mėnesiams po pirmosios dozės, yra riboti (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius nei 6 mėnesių amžiaus vaikus nėra.

Vartojimo metodas

Vakcina leidžiama į raumenis, pageidautina į priekinę šoninę šlaunies sritį kūdikiams arba į žasto deltinio raumens sritį vyresniems asmenims.

4.3 Kontraindikacijos

Anafilaksinė (t. y. gyvybei pavojinga) reakcija praityje, kurią sukėlė bet kokia sudedamoji dalis (kiaušinio, vištienos baltymo, ovalbumino, kanamicino sulfato, neomicino sulfato, formaldehido, hidrokortizono, cetiltrimetilamonio bromido) ar jų pėdsakai šioje vakcinoje.

Tačiau, esant pandemijai, gali būti tikslinga šią vakciną skirti asmenims, kuriems anksčiau pasireiškė anafilaksija, kaip aprašyta anksčiau, įsitikinus, kad esant būtinybei skubi pagalba bus suteikta nedelsiant. Žr. 4.4 skyrių.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Asmenims, kurių padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje, ir likučiams (kiaušiniui, vištienos baltymams, ovalbuminui, kanamicino sulfatui, neomicino sulfatui, formaldehidui, hidrokortizonui ir cetiltrimetilamonio bromidui), vakcina turi būti suleidžiama atsargiai.

Kaip ir suleidžiant kitas vakcinas, visuomet turi būti paruošta atitinkama medicininė priežiūra ir gydymas tam atvejui, jei pasireikštų reta vakcinos sukelta anafilaksinė reakcija.

Jei pandeminė situacija leidžia, karščiuojančių pacientų vakcinavimas turi būti atidėtas, kol karščiavimas praeis.

Asmenys, kurių imunitetas yra nusilpęs

Asmenims, kurių imunitetas yra nusilpęs dėl imunitetą slopinančių vaistinių preparatų vartojimo, genetinio defekto, ŽIV infekcijos arba kitų priežasčių, gali būti sumažėjęs imuninis atsakas į aktyvią imunizaciją.

Vakcinos jokių būdu negalima suleisti į kraujagyslę arba į odą. Duomenų apie Foclivia suleidimą po oda nėra. Sveikatos priežiūros specialistai turi įvertinti vakcinos suleidimo po oda naudą ir galimą riziką asmenims, sergantiems trombocitopenija arba turintiems kraujo krešumo sutrikimų, dėl kurių negalima leisti į raumenis, nebent tikėtina nauda yra didesnė už grėsmę nukraujuoti.

Apsauga nuo gripo

Imuninės apsaugos nuo A gripo (H5N1) koreliatų nenustatyta.

Apsauginis imuninis atsakas gali pasireikšti ne visiems paskiepytiesiems.

Buvo stebimas tam tikro laipsnio kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas į H5N1 virusus, priklausančius ne šios vakcinos padermės, o kitoms grupėms. Tačiau apsaugos nuo kitų grupių H5N1 padermių laipsnis nežinomas (žr. 5.1 skyrių).

Nėra saugumo, imunogeniškumo ir veiksmingumo duomenų, kurie patvirtintų Foclivia ir kitų H5N1 vienvalenčių vakcinų tarpusavio pakeičiamumą.

Nors duomenų, susijusių su Foclivia vartojimu, nėra, buvo pranešta apie traukulių su karščiavimu (arba be karščiavimo) atvejus, pasireiškusius asmenims, kurie buvo skiepyti Focetria, į Foclivia panašia pandemine H1N1 vakcina, su adjuvantu su MF59.1.

Febriliniai traukuliai dažniausiai pasireiškėdavo vaikams. Kai kuriais atvejais jie pasireiškėdavo asmenims, kurie anksčiau yra sirgę epilepsija. Asmenims, sergantiems epilepsija, turi būti skiriamas ypatingas dėmesys, o gydytojas turi informuoti šiuos asmenis (arba tėvus) apie galimus traukulius (žr. 4.8 skyrių).

Paskiepijus ar netgi prieš skiepijant, kaip psichogeninė reakcija į injekciją gali pasireikšti sinkopė (apalpimas). Kartu gali pasireikšti tam tikri neurologiniai požymiai, pvz., trumpalaikis regos sutrikimas, parestezija ir toniniai kloniniai galūnių judesiai, kurie gali pasireikšti atsigaunant. Svarbu tinkamai atlikti procedūras, kad asmeniui nualpus, jis nesusižalotų.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Kalis

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Foclivia galima skirti kartu su neadjuvantinėmis sezoninėmis vakcinomis nuo gripo, imunizacija turi būti atliekama į skirtingas rankas.

Duomenų apie Foclivia vartojimą kartu su kitokiomis nei neadjuvantinės sezoninės vakcinos nuo gripo nėra. Jei tuo pačiu metu svarstoma vakcinacija kita vakcina, vakcinos turi būti suleidžiamos į skirtingas galūnes. Turi būti žinoma, kad šiuo atveju nepageidaujami poveikiai gali būti labiau išreikšti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie moteris, kurios pastojo klinikinių Foclivia ar panašių pandeminių vakcinų su adjuvantu MF59C.1 tyrimų metu, nepakanka, kad būtų galima informuoti apie su vakcinomis susijusią riziką nėštumo metu.

Tačiau nustatyta, kad 2009 m. H1N1 pandemijos metu per 90000 nėščių moterų buvo paskiepyta Focetria (H1N1 pandeminę vakciną, panašią į Foclivia), kurios sudėtyje yra toks pat MF59C.1 kiekis, kaip ir Foclivia sudėtyje. Remiantis informacija apie spontaniškus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos pranešta vaistui patekus į rinką, bei intervenciniais tyrimais, nenurodomas tiesioginis ar netiesioginis kenksmingas Focetria poveikis nėštumui. Be to, atlikus du didelius stebimuosius tyrimus, kuriais buvo siekiama įvertinti Focetria poveikio saugumą nėštumui, ir ištyrus 10 000 paskiepytų nėščių moterų ir jų atžalų, nenustatytas didesnis gestacinio diabeto, preeklampsijos, persileidimų, negyvų naujagimių, mažo svorio naujagimių, neišnešiojimo, naujagimių mirčių ir įgimtų išsigimimų atvejų skaičius, palyginti su neskiepytų nėščiųjų tyrimais.

Prieš skirdami Foclivia vakciną nėščioms moterims, sveikatos priežiūros specialistai turi įvertinti naudos ir potencialios rizikos santykį bei atsižvelgti į oficialias rekomendacijas.

Žindymas

Duomenų apie Foclivia vartojimą žindymo metu nėra. Prieš skiriant Foclivia žindymo laikotarpiu, reikia atsižvelgti į galimą naudą ir riziką motinai bei kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie žmonių vaisingumą nėra. Tyrimas su triušių patelėmis neparodė toksinio Foclivia poveikio reprodukcijai arba vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Vyrų vaisingumas tyrimais su gyvūnais neištirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Foclivia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kuris 4.8 skyriuje nurodytas poveikis laikinai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

H5N1 vakcinos, sujungtos su adjuvantu MF59C.1 (7,5 arba 15 mikrogramų hemagliutinino, HA), kurios sudėtyje yra A/turkey/Turkey/1/2005 arba A/Vietnam/1194/2004 padermės, saugumas buvo vertinamas atliekant devynis klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, t. y., 5 055 suaugusieji, senyvo amžiaus žmonės ir vaikai. Dalyvavo 4 041 suaugęs 18-60 metų tiriamasis ir 540 senyvo amžiaus 61 metų ir vyresnių tiriamųjų. Vaikų populiacijoje 214 tiriamųjų buvo 6-35 mėnesių amžiaus, 167 tiriamieji buvo 3-8 metų ir 93 tiriamieji buvo 9-17 metų.

Bendri saugumo duomenys suaugusiųjų, senyvo amžiaus žmonių ir vaikų populiacijose buvo panašūs.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 383 tiriamieji, gavę MF59C.1 adjuvantinės vakcinos su H1N1, H5N3 arba H9N2 paderme, parodė panašius į H5N1 tyrimų saugumo duomenis.

Nepriklausomai nuo antigeno dozės, antigeno pogrupio arba amžiaus grupės, dauguma vietinių ir sisteminių nepageidaujamų reakcijų į suleistą dozę truko trumpai, prasidėjo netrukus po vakcinacijos ir buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Visų tyrimų metu pastebėta bendra tendencija, kad pranešimų apie vietines nepageidaujamas reakcijas po antrosios vakcinacijos gauta mažiau nei po pirmosios.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

18-60 metų suaugusiesiems dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (59 %), mialgija (34 %), galvos skausmas (26 %), paraudimas injekcijos vietoje (24 %), nuovargis (24 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (21 %), patinimas injekcijos vietoje (15 %), šaltkrėtis (13 %) ir negalavimas (13 %).

Senyvo amžiaus tiriamiesiems (≥ 61 metų) dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (35 %), mialgija (24 %), paraudimas injekcijos vietoje (17 %), galvos skausmas (16 %), šaltkrėtis (12 %), nuovargis (10 %) ir negalavimas (10 %).

Vaikams ir paaugliams nuo 3 iki 17 metų dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (95 %), galvos skausmas (61 %), mialgija (60 %), nuovargis (41 %), paraudimas injekcijos vietoje (60 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (34 %), patinimas injekcijos vietoje (34 %), negalavimas (32 %), pykinimas (25 %), prakaitavimas (18 %), šaltkrėtis (19 %), viduriavimas (18 %) ir ekchimozė injekcijos vietoje (16 %).

Kūdikiams ir vaikams nuo 6 iki 35 mėnesių dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo paraudimas injekcijos vietoje (62 %), dirglumas (57 %), jautrumas (55 %), neįprastas verkimas (48 %), mieguistumas (45 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (38 %), patinimas injekcijos vietoje (37 %), pakitę mitybos įpročiai (36 %), viduriavimas (34 %), karščiavimas (27 %), ekchimozė injekcijos vietoje (19 %), vėmimas (10 %), prakaitavimas (10 %) ir neįprastas prakaitavimas (10 %).

Įprastos ir neįprastos nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos po bet kurios vakcinacijos (t. y. pirmosios, antrosios arba stiprinamosios dozės) visoms tiriamųjų amžiaus grupėms, išvardytos pagal tokį MedDRA dažnio apibūdinimą ir organų sistemų klases: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($\geq 1/10\,000$).

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Pakitę mitybos įpročiai ¹	Apetito praradimas		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas ² , viduriavimas ² , vėmimas ²			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Prakaitavimas ² , neįprastas prakaitavimas ¹		Dilgėlinė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas	Sąnarių skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Patinimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, jautrumas injekcijos vietoje ¹ , odos injekcijos vietoje sukietėjimas, paraudimas injekcijos vietoje, ekchimozė injekcijos vietoje ² , nuovargis, šaltkrėtis / drebulys, negalavimas, mieguistumas ¹ , dirglumas ¹ , neįprastas verkimas ¹ , karščiavimas ³	Kraujavimas injekcijos vietoje ¹		

¹ Nustatyta tik tiriamiems 6-35 mėnesių vaikams

² Nustatyta kaip dažnas suaugusiesiems (18-60 metų) ir senyvo amžiaus žmonėms (≥ 61 metų)

³ Karščiavimas: nustatyta kaip labai dažnas tik tiriamiesiems nuo 6 mėnesių iki 8 metų amžiaus vaikams. Nustatyta kaip dažnas 9-60 metų paaugliams ir suaugusiems bei nedažnas senyvo amžiaus žmonėms (≥ 61 metų)

Dauguma šių reakcijų paprastai išnyksta per 3 dienas negydant.

Specifinių populiacijų klinikiniai tyrimai

Specifinėms populiacijoms pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo tiriamos dviem klinikiniais tyrimais V87_25 ir V87_26, kuriuose dalyvavo suaugę (18-60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamieji, kurie buvo sveiki arba sirgo pagrindinėmis ligomis arba imunitetą slopinančiomis ligomis.

Tyrimuose V87_25 ir V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 saugumas sveikiems suaugusiems ir senyvo amžiaus tiriamiesiems atitiko esamus saugumo duomenis, gautus ankstesnių klinikinių tyrimų metu. Tačiau tiriamiesiems nuo 18 iki 60 metų amžiaus, kurių imunitetas yra nusilpęs, nustatytas šiek tiek didesnis pykinimo dažnis (13,0 %). Taip pat nustatytas didesnis artralgijos dažnis (iki 23,3 %) pacientams, kurių imunitetas yra nusilpęs, ir tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis.

Šios įprastos nepageidaujamų reakcijos buvo papildomai nustatytos šiuose dviejuose tyrimuose ir tokiu dažniu visiems tiriamiesiems, gavusiems H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, nepriklausomai nuo amžiaus ar sveikatos būklės: viduriavimas (iki 11,9 %), apetito praradimas (iki 10,9 %) bei vėmimas (iki 1,7 %). Abiejų tyrimų metu tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis ir imunitetą slopinančiomis ligomis, dažniau nustatytas viduriavimas, apetito praradimas ir vėmimas nei sveikiems tiriamiesiems (nepriklausomai nuo amžiaus).

Poregistracinis stebėjimas

Poregistracinio Foclivia vartojimo patirties nėra.

Be išvardytų klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų reiškinių, per poregistracinį H1N1v (patvirtintos vartoti vaikams nuo 6 mėnesių amžiaus 2009 m. gripo pandemijos metu, kurios sudėtyje yra to paties adjuvanto MF59 ir kuri pagaminta taikant tą patį gamybos procesą kaip Foclivia) stebėjimą pranešta apie toliau nurodytus nepageidaujamus reiškinius.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Limfadenopatija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Alerginės reakcijos, anafilaksija, įskaitant dispnėją, bronchų spazmą, gerklų edemą, retais atvejais progresuojančios iki šoko.

Nervų sistemos sutrikimai

Svaigulys, mieguistumas, trumpalaikis sąmonės netekimas, presinkopė, neuralgija, parestezija, traukuliai ir neuritas.

Širdies sutrikimai

Palpitacija, tachikardija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Kosulys.

Virškinimo trakto sutrikimai

Pilvo skausmas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Generalizuotos odos reakcijos, įskaitant niežėjimą, nespecifinį išbėrimą, angioneurozinę edemą.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Raumenų silpnumas, skausmas galūnėse.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Astenija.

Toliau pateikti nepageidaujami reiškiniai, nustatyti poregistracinio sezoninių neadjuvantinių trivalentčių vakcinų, kurios skirtos vartoti visoms amžiaus grupėms, ir adjuvantinės sezoninės trivalentės vakcinos nuo gripo su adjuvantu MF59, patvirtintos vartoti 65 metų ir vyresniems tiriamiesiems, stebėjimo metu.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Trombocitopenija (kai kuriais atvejais grįžtama, esant mažesniai kaip $5000/\text{mm}^3$ trombocitų kiekiui).

Nervų sistemos sutrikimai

Neurologiniai sutrikimai, pavyzdžiui, encefalomyelitas ir *Guillain Barré* sindromas.

Kraujagyslių sutrikimai

Vaskulitas, kuris gali būti susijęs su laikinu inkstų veiklos sutrikimu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Daugiaformė eritema.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Didelis patinimas injekcijos į galūnę vietoje, trunkantis ilgiau kaip savaitę, į celiulitą panaši reakcija injekcijos vietoje (kai kurie patinimo, skausmo ir paraudimo, apimančio daugiau kaip 10 cm ir trunkančio ilgiau kaip 1 savaitę, atvejai).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Vakcina nuo gripo, ATC kodas: J07BB02

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Parengties pandemijai vakcinų sudėtyje yra gripo viruso antigenų, kurie skiriasi nuo šiuo metu cirkuliuojančių gripo virusų. Šie antigenai atpažįstami kaip „nauji“ antigenai ir stimuliuoja situaciją, kurioje vakcinuojama populiacija yra imunologiškai naivi. Duomenys gauti vartojant parengties pandemijai vakciną palaiko vakcinavimo strategiją, kuri turėtų būti naudojama pandeminiams vakcinoms: klinikinio veiksmingumo ir saugumo duomenys būdingi parengties pandemijai vakcinoms tinkami ir pandeminiams vakcinoms.

Imuninis atsakas į H5N1 vakciną, sujungtą su adjuvantu MF59C.1, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004 arba A/turkey/Turkey/1/2005 padermės.

Suaugusieji (18-60 metų)

Buvo atliktas II fazės H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004, klinikinis tyrimas (V87P1), kuriame dalyvavo 312 sveikų suaugusiųjų. 156 tiriamiesiems su trijų savaitių pertrauka buvo paskirtos dvi vakcinos dozės, kurių sudėtyje yra 7,5 mikrogramo hemaglutinino (HA)/dozė. Imunogeniškumas įvertintas 149 tiriamiesiems.

III fazės klinikiniam tyrimo (V87P13) dalyvavo 2693 suaugę tiriamieji ir 2 566 gavo su trijų savaitių pertrauka dvi dozės H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogramo HA/dozė. Imunogeniškumas buvo vertinamas tiriamųjų pogrupyje (N=197).

Trečiame klinikiniam tyrimo (V87P11) dalyvavo 194 suaugusieji tiriamieji, ir jiems buvo suleistos dvi dozės H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogramo HA/dozė; tarp injekcijų padaryta trijų savaitių pertrauka. Imunogeniškumas įvertintas 182 tiriamiesiems.

Suaugusiųjų asmenų anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ir H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius***, matuojant pagal vienetinės radialinės hemolizės (VRH) tyrimą, buvo toks:

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=149	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=197	Klinikinis tyrimas V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 diena po 2-os dozės N=182
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)
Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=69	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=128	-
Pradinė serologinė būklė	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serokonversijos lygis (95%PI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Seroprotekcija: VRH sritis ≥ 25 mm²

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis ≥ 25 mm² tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis ≤ 4 mm²), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis > 4 mm²)

*** VRH geometrinių vidurkių reikšmės (GVR)

Mikroneutralizacijos (MN) tyrimų (tyrimų V87P1 ir V87P13) rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos ir serokonversijos lygis yra atitinkamai nuo 67% (60-74) iki 85% (78-90) ir nuo 65% (58-72) iki 83% (77-89). Vakcinacijos imuninio atsako MN tyrimo rezultatai panašūs į rezultatus, gautus, atliekant VRH.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus (tyrimas V87P11) seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai yra atitinkamai 85 % (79-90) ir 93 % (89-96). MN tyrimu įvertintas imuninis atsakas į vakciną atitinka VRH tyrimo metu gautus rezultatus.

Antikūnų išsilaikymas šioje populiacijoje po pirminės vakcinacijos buvo vertinti pagal hemagliutinacijos slopinimo (HI), VRH ir MN tyrimus. 202 dieną antikūnų lygis sumažėjo nuo 1/5 iki 1/2 jų pradinio lygio, lyginant su antikūnų lygiu 43 dieną po pirminės vakcinacijos pabaigos.

Senyvo amžiaus žmonės (≥ 61 metų)

61 metų ir vyresnio amžiaus tiriamųjų (ribotas skaičius vyresnių nei 70 metų amžiaus tiriamųjų; N=123) anti-HA antikūnų prieš H5N1 MF59C.1 adjuvantinę vakciną (A/Vietnam/1194/2004 ir A/turkey/Turkey/1/2005) seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius*** matuojant pagal VRH dviejuose klinikiniuose tyrimuose buvo toks:

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=84 ^a	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 4 21 diena po 2-os dozės N=210 ^b	Klinikinis tyrimas V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 diena po 2-os dozės N=132 ^c
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=66	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=143
Pradinė serologinė būklė	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

a. Amžius 62-88 metai; b amžius 61-68 metai; c amžius 61-89 metai

* Seroprotekcija: VRH sritis ≥ 25 mm²

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis ≥ 25 mm² tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis ≤ 4 mm²), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis > 4 mm²)

*** VRH GVR

MN tyrimų (tyrimų V87P1 ir V87P13) rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos ir serokonversijos lygis yra atitinkamai nuo 57% (50-64) iki 79% (68-87) ir nuo 55% (48-62) iki 58% (47-69). MN rezultatai yra panašūs į VRH rezultatus ir rodo, kad yra stiprus imuninis atsakas po pirminės vakcinacijos kurso senyvo amžiaus tiriamųjų populiacijoje.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus (tyrimas V87P11) seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai yra atitinkamai 68 % (59-75) ir 81 % (74-87). MN tyrimu įvertintas imuninis atsakas į vakciną atitinka VRH tyrimo metu gautus rezultatus.

Antikūnų išsilaikymas šioje populiacijoje po pirminės vakcinacijos buvo vertinti pagal HI, VRH ir MN tyrimus, ir MN tyrimo rezultatai sumažėjo nuo 1/2 iki 1/5 jų lygio po vakcinacijos 202 dieną, lyginant su 43 diena po pirminės vakcinacijos, vertinant pagal HI, VRH ir MN tyrimus. Tyrimo V87P1 metu po šešių mėnesių iki 50 % (N=33) H5N1 MF59C.1 adjuvantine vakcina, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004, imunizuotų vyresnio amžiaus žmonių nuo 62 iki 88 metų turėjo serologinę apsaugą.

Trečia H5N1 vakcinos, sujungto su MF59C.1, dozė (stiprinamoji) buvo paskirta praėjus 6 mėnesiams po pirminės vakcinacijos dozių. Pateikiami rezultatai pagal VRH.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Vietnam/1194/2004 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius*** matuojant pagal VRH buvo toks:

	Klinikinis tyrimas V87P1 suaugusiųjų A/Vietnam/1194/2004 stiprinamoji dozė po 2-os dozės	Klinikinis tyrimas V87P2 suaugusiųjų A/Vietnam/1194/2004 stiprinamoji dozė po 2-os dozės	Klinikinis tyrimas V87P1 senyvo amžiaus žmonių A/Vietnam/1194/2004 stiprinamoji dozė po 2-os dozės
VRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

*** VRH GVR

- Palaikomieji tyrimai su suaugusiųjų ir senyvo amžiaus žmonių populiacija

Dviejų dozių išvadų tyrimuose 80 suaugusiems buvo skirta parengties pandemijai vakcina (H5N3 arba H9N2). H5N3 (A/Duck/Singapore/97) padermę turinti vakcina buvo skiriama du kartus, 3 skirtingomis dozėmis (7,5; 15 ir 30 mikrogramų HA/dozė), vakcinos buvo skiriamos 3 savaitių skirtumu.

Kraujo plazmos mėginiai buvo tiriami dėl originalaus H5N3 ir dėl H5N1 izoliatų skaičiaus.

Serologinis atsakas tirtas atliekant VRH parodė, kad 100 % asmenų įgijo seroprotekciją bei 100 % asmenų įgijo serokonversiją po dviejų 7,5 mikrogramo injekcijų. Be to, nustatyta, kad vakcina su adjuvantu skatina susidaryti antikūnus, kurie kryžmiškai apsaugojo nuo H5N1 padermių, izoliuotų 2003 ir 2004 metais, kurie rodė tam tikrą antigeninį slinkimą, lyginant su originaliomis padermėmis.

H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) padermę turinti vakcina buvo skiriama du kartus, 4 skirtingomis dozėmis (3,75; 7,5; 15 ir 30 mikrogramų HA/dozė). Vakcinos buvo skiriamos keturių savaitių skirtumu. Serologinis atsakas buvo tirtas atliekant HI tyrimą, parodžiusį, kad 92% tiriamųjų įgavo seroprotekciją ir 75% tiriamųjų įgavo serokonversiją po dviejų 7,5 mikrogramo injekcijų.

Kryžminis reaktyvumas

Kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas, kurį sukėlė H5N1 A/Vietnam/1194/2004, į A/turkey/Turkey/1/2005 ir į A/Indonesia/5/2005

Suaugusieji (18-60 metų)

Tam tikras heterologinis imuninis atsakas į A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; grupė 2.2.1) ir A/Indonesia/5/2005 (grupė 2.1) buvo aptinkamas ir po antrosios, ir po trečiosios vakcinos dozės. Jis parodė kryžminį 1 grupės vakcinos ir 2 grupės štamo reakcingumą.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 18–60 metų suaugusių asmenų seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos koeficientas*** po antrosios dozės, naudojant VRH ir HI tyrimus, buvo tokie:

	Anti-HA antikūnas	Tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 diena po 2-os dozės N=70	Tyrimas V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 diena po 2-os dozės N=60	Tyrimas V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 diena po 2-os dozės N=30	Tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 diena po 2-os dozės N=197
VRH	Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	70% (58-80)	65% (52–77)	90% (73–98)	59% (52–66)
	Serokonversijos lygis (95%PI)**	NA†	65% (52–77)	86% (68–96)	49% (42–56)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI)***	NA†	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	Seroprotekcijos lygis (95%PI)°	36% (25-49)	28% (17–41)	24% (10–44)	23% (18–30)
	Serokonversijos lygis (95%PI)°	NA†	28% (17–41)	21% (8–40)	19% (14–25)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI)°°	NA†	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

* Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

*** VRH GVR

† Tyrimo V87P1 pradinis lygis nematuotas

° išmatuota atliekant HI tyrimą ≥ 40

°° HI GVR

Klinikinių tyrimų V87P12, V87P3 ir V87P13 MN tyrimų rezultatai, pateikti ankstesnėje lentelėje, parodė, kad A/turkey/Turkey/2005 seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai atitinkamai svyruoja nuo 10 % (2–27) iki 39 % (32–46) ir nuo 10 % (2–27) iki 36 % (29–43). Remiantis MN rezultatais, A/turkey/Turkey/2005 GVR svyruoja nuo 1,59 iki 2,95.

Senyvo amžiaus žmonės (≥ 61 metų)

Senyvo amžiaus, ≥ 61 metų, tiriamųjų anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/05 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis* ir serokonversijos faktorius** po antrosios dozės matuojant pagal VRH ir HI buvo toks:

	Anti-HA antikūnai	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=37	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=207
VRH	Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Serokonversijos lygis (95%PI)*	Netaikoma***	48% (41-55)
	Serokonversijos faktorius (95%PI)**	Netaikoma***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotekcijos lygis (95%PI)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Serokonversijos lygis (95%PI)°	Netaikoma***	19% (14-25)
	Serokonversijos faktorius (95%PI)°°	Netaikoma***	1,79 (1,56-2,06)

* matuota pagal VRH tyrimą $\geq 25 \text{ mm}^2$

** VRH geometrinis vidurkis

° matuota pagal HI tyrimą ≥ 40

°° HI geometrinis vidurkis

*** Tyrimo V87P1 pradinis lygis nematuotas

Klinikinių tyrimų MN rezultatai, pateikti prieš tai esančioje lentelėje, parodė, kad seroprotekcijos lygis prieš A/turkey/Turkey/05 svyruoja nuo 11% (3-25) (klinikiniam tyrimo V87P1) iki 30% (24-37) (klinikiniam tyrimo V87P13), o serokonversijos lygis klinikiniam tyrimo V87P13 yra 25% (19-31). Remiantis klinikinio tyrimo V87P13 MN rezultatais, A/turkey/Turkey/05 GVR yra 2,01 (1,78-2,26).

Kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas, kurį sukėlė A/turkey/Turkey/1/2005, į A/Indonesia/5/2005 ir į A/Vietnam/1194/2004

Heterologinis imuninis atsakas į A/Indonesia/5/2005 (grupė 2.1) buvo nustatytas tyrimo V87P11 po antrosios vakcinos dozės. Jis parodė kryžminį 2.2.1 grupės vakcinos ir 2.1 grupės vakcinos reaktyvumą.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Indonesia/5/2005 ir A/Vietnam/1194/2004 suaugusių asmenų (18-60 metų) ir senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos koeficientas*** po antrosios dozės, naudojant VRH ir HI tyrimus, buvo tokie:

Anti-HA antikūnas		V87P11 suaugusieji (18-60 metų) N=182		V87P11 senyvo amžiaus žmonės (≥ 61 -89 metų) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
VRH	Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversijos lygis (95%PI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI)***	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	Seroprotekcijos lygis (95%PI)°	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversijos lygis (95%PI)°	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI)°°	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 faktinio įtrauktos populiacijos amžiaus intervalas

* Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

- ** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)
- *** VRH GVR
- o išmatuota atliekant HI tyrimą ≥ 40
- oo HI GVR

MN tyrimų rezultatai, parodė, kad A/Indonesia/5/2005 seroprotekcijos lygis suaugusių asmenų (18–60 metų) yra 38 % (31–45), senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) yra 14 % (8–20), serokonversijos lygis suaugusių asmenų yra 58 % (50–65) ir senyvo amžiaus žmonių – 30 % (23–38), o GVR suaugusių asmenų yra 4,67 (3,95–5,56), senyvo amžiaus žmonių – 2,19 (1,86–2,58).

MN tyrimų rezultatai, parodė, kad A/Vietnam/1194/2004 seroprotekcijos lygis suaugusių asmenų (18–60 metų) yra 10 % (6–16), senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) yra 6 % (3–11), serokonversijos lygis suaugusių asmenų yra 19 % (13–25) ir senyvo amžiaus žmonių – 7 % (4–13), o GVR suaugusių asmenų yra 1,86 (1,63–2,12), senyvo amžiaus žmonių – 1,33 (1,17–1,51).

Ilgalaikė imunologinė atmintis po stiprinamosios dozės:

Viena H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinos dozė sukėlė stiprų ir greitą serologinį atsaką organizme tiriamų asmenų, prieš 6–8 metus imunizuotų dviem dozėmis kitokios vakcinos, kurios formuluotė yra tokia pati, tačiau jam naudojama H5N3 padermė.

Pirmoje klinikinio tyrimo (V87P3) fazėje 18–65 metų amžiaus suaugusiems tiriamiesiems, kurie prieš 6–8 metus buvo paskiepyti 2 dozėmis MF59 adjuvantinės H5N3 vakcinos/A/Duck/Singapore/97, buvo suleistos 2 stiprinamosios H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinos dozės. Po pirmosios dozės, imituojančios prepademinę imunizaciją kartu su viena heterologine stiprinamąja doze, VRH tyrimo rezultatai parodė 100 % (74–100) seroprotekcijos ir serokonversijos lygį bei VRH srities padidėjimą 18 kartų (GVR).

Skirtingi vakcinavimo intervalai:

Klinikinio 4 skirtingų vakcinavimo intervalų tyrimo su 240 18–60 metų amžiaus tiriamųjų metu, kai antroji dozė buvo suleista praėjus 1, 2, 3 arba 6 savaitėms po pirmosios H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinos dozės, vertinant VRH tyrimu, visose vakcinavimo intervalų grupėse pasiektas didelis antikūnų kiekis. VRH seroprotekcijos lygis buvo nuo 86 % iki 98 %, serokonversijos lygis buvo nuo 64 % iki 90 %, geometrinių vidurkių reikšmės (GVR) buvo nuo 2,92 iki 4,57. Imuninis grupės, kuriai antroji dozė buvo suleista po 1 savaitės, atsakas buvo silpnesnis, o ilgesnių intervalų grupės – stipresnis.

Tiriamieji, sergantys pagrindinėmis arba imunitetą slopinančiomis ligomis:

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imunogeniškumas suaugusiems (18–60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis (V87_25) arba imunitetą slopinančiomis ligomis (daugiausia ŽIV infekuotiems tiriamiesiems) (tyrimas V87_26), palyginti su sveikais tiriamaisiais (18–60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) žmonėmis, buvo vertinamas dviem atsitiktinių imčių, III fazės kontroliuojamaisiais klinikiniais tyrimais (naudojant sezoninę, trivalentę, inaktyvuotą, su adjuvantu MF59, subvieneto gripo vakciną, patvirtintą vartoti 65 metų ir vyresnio amžiaus tiriamiesiems kaip lyginamąjį vaistinį preparatą). Tyrimo V87_25 ir V87_26 atitinkamai 25, 96 ir 67 tiriamiesiems buvo daugiau kaip 70 metų. Abiejų tyrimų metu HI, VRH ir MN tyrimais nustatytas H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imunogeniškumas po pirmosios ir antrosios dozės.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 geometrinių vidurkių sritis*, seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis* ir serokonversijos koeficientas**, nustatyti VRH tyrimais, praėjus 21 dienai po antrosios dozės, buvo tokie:

Tyrimas V87_25				
	Suaugusieji (20-60 metų) ^a	Suaugusieji (19-60 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-84 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-79 metų) ^a
Anti-HA antikūnas (VRH)	Ligos N=140	Sveiki N=57	Ligos N=143	Sveiki N=57
Geometrinio vidurkio sritis (95%PI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversijos lygis (95%PI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversijos koeficientas (95%PI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Tyrimas V87_26				
	Suaugusieji (20-60 metų) ^a	Suaugusieji (18-59 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-84 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-91 metų) ^a
Anti-HA antikūnas (VRH)	Nusilpusio imuniteto N=143	Sveiki N=57	Nusilpęs imuniteto N=139	Sveiki N=62
Geometrinio vidurkio sritis (95%PI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversijos lygis (95%PI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Serokonversijos koeficientas (95%PI)**	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 faktinio įtrauktos populiacijos amžiaus intervalas

* nustatyta VRH tyrimu seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonversija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių pradinė VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$ arba ne mažiau kaip 50 % VRH srities padidėjimas tiriamiesiems su $> 4 \text{ mm}^2$.

** VRH geometrinio vidurkių reikšmės

Dviejų klinikinių tyrimų HI rezultatai parodė mažesnes vertes už nustatytas ankstesnių tyrimų metu. Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 tyrimo rezultatus serokonversijos lygis sveikiems suaugusiesiems atitinkamai svyravo nuo 37,50 % iki 43,10 %; suaugusiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 19,18 % iki 26,47 %; sveikiems senyvo amžiaus suaugusiesiems serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 21,43 % iki 30,65 % ir senyvo amžiaus tiriamiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 24,49 % iki 27,86 %. Abiejų tyrimų metu nustatyta panaši seroprotekcijos lygių tendencija.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus serokonversijos lygis sveikiems suaugusiesiems yra 66,67 %, suaugusiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, atitinkamai svyruoja nuo 33,57 % iki 54,14 %; sveikiems senyvo amžiaus tiriamiesiems serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 24,39 % iki 29,03 %, senyvo amžiaus tiriamiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 31,65 % iki 39,42 %. Abiejų tyrimų metu nustatyta panaši seroprotekcijos lygių tendencija.

Abiejų tyrimų V87_25 ir V87_26 metu mažesnis antikūnų kiekis (vertinant HI, VRH ir MN tyrimais) ir sumažėjęs seroprotekcijos lygis suaugusiesiems ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis arba imunitetą slopinančiomis ligomis, rodo, kad H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 gali neteikti to paties lygio apsaugos nuo A/H5N1 padermės, palyginti

su sveikais suaugusiaisiais (žr. 4.4 skyrių). Šie tyrimai pateikė nedaug imunogeniškumo duomenų apie tiriamuosius, sergančius pagrindinėmis ligomis (ypač inkstų veiklos sutrikimu ir širdies bei kraujagyslių liga) ir imunitetą slopinančiomis ligomis (ypač transplantato recipientus ir pacientus, kuriems gydomas vėžys). Šių tyrimų metu taip pat pagal homologinio H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 tyrimo rezultatus nustatytas mažesnis antikūnų kiekis ir sumažėjęs seroprotekcijos lygis sveikiems senyvo amžiaus tiriamiesiems, palyginti su sveikais suaugusiaisiais, nors ankstesni tyrimai parodė pakankamai imunogenišką atsaką į H5N1 padermes (žr. pirmiau pateikiamą informaciją apie senyvo amžiaus žmones).

Vaikų populiacija

aH5N1 imunogeniškumas vaikų populiacijai buvo vertinamas atliekant tyrimus V87P6 ir V87_30.

Buvo atliktas vakcinos H5N1 A/Vietnam/1194/2004, sujungtos su adjuvantu MF59C.1, tyrimas V87P6, kuriame dalyvavo 471 vaikas nuo 6 mėnesių iki 17 metų amžiaus. Buvo paskirtos dvi vakcinos dozės po 7,5 mikrogramo su trijų savaičių pertrauka ir trečia dozė praėjus 12 mėnesių po pirmosios dozės. Praėjus 3 savaitėms po antrosios vakcinacijos (43 diena) visose amžiaus grupėse (t. y., 6-35 mėnesių, 3-8 metų ir 9-17 metų) buvo aukštas antikūnų titras prieš (A/Vietnam/1194/2004) matuojant pagal VRH ir HI – pateikta toliau esančioje lentelėje.

		Vaikai (nuo 6 iki 35 mėnesių)	Vaikai (nuo 3 iki 8 metų)	Paaugliai (nuo 9 iki 17 metų)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroprotekcijos lygis (95%PI)* 43-a diena	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serokonversijos lygis (95%PI)** 43-a diena	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43-os dienos iki 1-os dienos	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
VRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotekcijos lygis (95%PI)° 43-a diena	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Serokonversijos lygis (95%PI)°° 43-a diena	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)°°° Nuo 43-os dienos iki 1-os dienos	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija apibrėžiama kaip HI titras $\geq 1:40$

** Serokonversija apibrėžiama kaip neaptinkamas titras iki $\geq 1:40$ arba padidėjimas 4 kartais nuo aptinkamo 1-osios dienos titro

*** HI geometrinių vidurkių reikšmės

° Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serokonversija apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° VRH geometrinių vidurkių reikšmės

MN rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos lygis yra 99% (95%PI: 94-100), serokonversijos lygis nuo 97% (95%PI: 91-99) iki 99% (95%PI: 96-100) ir GMR nuo 29 (95%PI: 25-35) iki 50 (95%PI: 44-58).

Tyrimas V87_30 buvo atsitiktinių imčių, stebėtojų koduotas, daugiacentris tyrimas, kuriuo buvo vertinamas šešių H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ir adjuvanto MF59 formų imunogeniškumas. Šio tyrimo metu tiriama 420 vaikų nuo 6 mėnesių iki 8 metų buvo padalyti į dvi amžiaus kohortas: 6-35 mėnesių amžiaus (N = 210) ir 3-8 metų amžiaus (N = 210).

Vakcina buvo skiriama dviem atskiromis injekcijomis su 3 savaitių pertrauka. Antikūnų prieš A/turkey/Turkey/1/2005 kiekis buvo matuojamas atliekant HI ir MN tyrimus, praėjus trims savaitėms po antrosios vakcinacijos (43 dieną). Imunologinis atsakas į patvirtintą formuluoatę (7,5 mikrogramo HA su 100 % adjuvanto MF59, 0,5 ml dozė) ir tyrimo formuluoatę su puse antigeno kiekio (3,75 mikrogramo HA su 100 % adjuvanto MF59, 0,5 ml dozė) pateikiamas toliau.

Formuluotė		7,5 mikrogramo HA/ 100 % adjuvanto MF59		3,75 mikrogramo HA/ 100 % adjuvanto MF59	
Amžiaus grupės		Nuo 6 iki 35 mėnesių	Nuo 3 iki 8 metų	Nuo 6 iki 35 mėnesių	Nuo 3 iki 8 metų
		N = 31	N = 36	N = 36	N = 33
HI	Seroprotekcijos lygis (95 % PI)* 43 diena	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversijos lygis (95 % PI)** 43 diena	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43 dienos iki 1 dienos	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% su $\geq 1:40$ titru (95 % PI) 43 diena	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversijos lygis (95 % PI)** 43 diena	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43 dienos iki 1 dienos	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija apibrėžiama kaip HI titras $\geq 1:40$

** Serokonversija apibrėžiama kaip neaptinkamas titras iki $\geq 1:40$ arba padidėjimas 4 kartais nuo aptinkamo 1-osios dienos titro

*** Geometrinių titro vidurkių reikšmės

Focetria H1N1v (V111_03 tyrimas) imunogeniškumo rezultatai:

Seroprotekcijos lygis* ir serokonversijos lygis* išmatuoti atlikus HI tyrimą, o serokonversijos faktorius**, išreikštas kaip HI geometrinis anti-HA antikūno prieš H1N1 vidurkis, suvartojus vieną ir dvi 7,5 mikrogramų Focetria dozes, buvo įvertintas ištyrus 70 vaikų ir paauglių (9–17 metų amžiaus), 60 vaikų (3–8 metų amžiaus), 58 vaikus (12–35 mėnesių amžiaus) ir 49 kūdikius (6–11 mėnesių amžiaus). CHMP suaugusiems asmenims (18–60 metų amžiaus) nustatyti imunogeniškumo kriterijai buvo patenkinti tiek po pirmosios, tiek po antrosios dozės visose aukščiau išvardytose amžiaus grupėse (bendrojoje populiacijoje ir serologiškai neigiamos pradinės būklės pogrupyje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Foclivia tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis aktyviai imunizacijai prieš gripo A viruso H5N1 pogrupį. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Foclivia registruotas “išimtinėmis sąlygomis”.

Tai reiškia, kad dėl mokslinių argumentų nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir jei reikės atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenys nebūtinai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis neklinikiniais duomenimis, gautais ištyrus Foclivia ir sezoninio gripo vakciną, kurios sudėtyje yra MF59C.1 adjuvanto, specifinis pavojus žmonėms, atsižvelgiant į įprastus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, vietinį toleravimą, moterų vaisingumą ir toksiškumą reprodukcijai bei vystymuisi (iki žindymo laikotarpio pabaigos), nenustatytas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Kalio chloridas
Kalio-divandenilio fosfatas
Dinatrio fosfatas dihidratas
Magnio chloridas heksahidratas
Kalcio chloridas dihidratas
Injekcinis vanduo

Apie adjuvantą žr. 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

1 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Jeigu vakcina buvo užšaldyta, išmeskite ją. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,5 ml vienadoziame flakone (I tipo stiklas) su kamščiu (halobutilo guma). Pakuotėje yra 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą atsargiai supurtykite.
Supurčius Foclivia įprastai atrodo kaip pieno baltumo suspensija.

Prieš vartodami apžiūrėkite suspensiją. Jei yra bet kokių dalelių ir (arba) suspensijos išvaizda neįprasta, vakciną reikia išmesti.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/577/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. birželio 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Foclivia injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje
Pandeminė vakcina nuo gripo (H5N1) (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Gripo viruso paviršiniai antigenai (hemagliutininas ir neuraminidazė)* iš šios padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 0,5 ml dozėje yra 7,5 mikrogramai**

* dauginti apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų

** hemagliutininas išreikštas mikrogramais.

Adjuvanto MF59C.1 sudėtyje yra:

skvalenas	9,75 miligramai;
polisorbatas 80	1,175 miligramai;
sorbitano trioleatas	1,175 miligramai;
natrio citratas	0,66 miligramai;
citrinų rūgštis	0,04 miligramai.

Pagalbinės medžiagos:

Tiomersalis 0,05 miligramai

Tai daugiadozė talpyklė. Žr. 6.5 skyrių dėl dozių skaičiaus flakone.

Ši vakcina atitinka PSO rekomendacijas ir ES sprendimą dėl pandemijos.

Foclivia sudėtyje gali būti gamybos procese naudojamų kiaušinių ir viščiukų baltymų, ovalbumino, kanamicino sulfato, neomicino sulfato, formaldehido, hidrokortizono ir cetiltrimetilamonio bromido, pėdsakų (žr. 4.3 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.

Pieno baltumo skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gripo profilaktika esant oficialiai paskelbtai pandemijai.

Foclivia turi būti vartojama pagal oficialius nurodymus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

6 mėnesių ir vyresniems žmonėms: skiriamos dvi dozės (po 0,5 ml), su 21 dienos pertrauka.

Duomenys apie trečią dozę (stiprinamąją), skiriamą praėjus 6 mėnesiams po pirmosios dozės, yra riboti (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius nei 6 mėnesių amžiaus vaikus nėra.

Vartojimo metodas

Vakcina leidžiama į raumenis, pageidautina į priekinę šoninę šlaunies sritį kūdikiams arba į žasto deltinio raumens sritį vyresniems asmenims.

4.3 Kontraindikacijos

Anafilaksinė (t. y. gyvybei pavojinga) reakcija praeityje, kurią sukėlė bet kokia sudedamoji dalis (kiaušinio, vištienos baltymo, ovalbumino, kanamicino sulfato, neomicino sulfato, formaldehido, hidrokortizono, cetiltrimetilamonio bromido) ar jų pėdsakai šioje vakcinoje.

Tačiau, esant pandemijai, gali būti tikslinga šią vakciną skirti asmenims, kuriems anksčiau pasireiškė anafilaksija, kaip aprašyta anksčiau, įsitikinus, kad esant būtinybei skubi pagalba bus suteikta nedelsiant. Žr. 4.4 skyrių.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Asmenims, kurių padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje, tiomersaliui ir likučiams (kiaušiniui, vištienos baltymams, ovalbuminui, kanamicino sulfatui, neomicino sulfatui, formaldehidui, hidrokortizonui ir cetiltrimetilamonio bromidui), vakcina turi būti suleidžiama atsargiai.

Kaip ir suleidžiant kitas vakcinas, visuomet turi būti paruošta atitinkama medicininė priežiūra ir gydymas tam atvejui, jei pasireikštų reta vakcinos sukelta anafilaksinė reakcija.

Jei pandeminė situacija leidžia, karščiuojančių pacientų vakcinavimas turi būti atidėtas, kol karščiavimas praeis.

Asmenys, kurių imunitetas yra nusilpęs

Asmenims, kurių imunitetas yra nusilpęs dėl imunitetą slopinančių vaistinių preparatų vartojimo, genetinio defekto, ŽIV infekcijos arba kitų priežasčių, gali būti sumažėjęs imuninis atsakas į aktyvią imunizaciją.

Vakcinos jokių būdu negalima suleisti į kraujagyslę arba į odą. Duomenų apie Foclivia suleidimą po oda nėra. Sveikatos priežiūros specialistai turi įvertinti vakcinos suleidimo po oda naudą ir galimą riziką asmenims, sergantiems trombocitopenija arba turintiems kraujo krešumo sutrikimų, dėl kurių negalima leisti į raumenis, nebent tikėtina nauda yra didesnė už grėsmę nukraujuoti.

Apsauga nuo gripo

Imuninės apsaugos nuo A gripo (H5N1) koreliatų nenustatyta.

Apsauginis imuninis atsakas gali pasireikšti ne visiems paskiepytiesiems.

Buvo stebimas tam tikro laipsnio kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas į H5N1 virusus, priklausančius ne šios vakcinos padermės, o kitoms grupėms. Tačiau apsaugos nuo kitų grupių H5N1 padermių laipsnis nežinomas (žr. 5.1 skyrių).

Nėra saugumo, imunogeniškumo ir veiksmingumo duomenų, kurie patvirtintų Foclivia ir kitų H5N1 vienvalenčių vakcinų tarpusavio pakeičiamumą.

Nors duomenų, susijusių su Foclivia vartojimu, nėra, buvo pranešta apie traukulių su karščiavimu (arba be karščiavimo) atvejus, pasireiškusius asmenims, kurie buvo skiepyti Focetria, į Foclivia panašia pandemine H1N1 vakcina, su adjuvantu su MF59.1.

Febriliniai traukuliai dažniausiai pasireiškėdavo vaikams. Kai kuriais atvejais jie pasireiškėdavo asmenims, kurie anksčiau yra sirgę epilepsija. Asmenims, sergantiems epilepsija, turi būti skiriamas ypatingas dėmesys, o gydytojas turi informuoti šiuos asmenis (arba tėvus) apie galimus traukulius (žr. 4.8 skyrių).

Paskiepijus ar netgi prieš skiepijant, kaip psichogeninė reakcija į injekciją gali pasireikšti sinkopė (apalpinimas). Kartu gali pasireikšti tam tikri neurologiniai požymiai, pvz., trumpalaikis regos sutrikimas, parestezija ir toniniai kloniniai galūnių judesiai, kurie gali pasireikšti atsigauant. Svarbu tinkamai atlikti procedūras, kad asmeniui nualpus, jis nesusižalotų.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Kalis

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Foclivia galima skirti kartu su neadjuvantinėmis sezoninėmis vakcinomis nuo gripo, imunizacija turi būti atliekama į skirtingas rankas.

Duomenų apie Foclivia vartojimą kartu su kitokiomis nei neadjuvantinės sezoninės vakcinos nuo gripo nėra. Jei tuo pačiu metu svarstoma vakcinacija kita vakcina, vakcinos turi būti suleidžiamos į skirtingas galūnes. Turi būti žinoma, kad šiuo atveju nepageidaujami poveikiai gali būti labiau išreikšti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie moteris, kurios pastojo klinikinių Foclivia ar panašių pandeminių vakcinų su adjuvantu MF59C.1 tyrimų metu, nepakanka, kad būtų galima informuoti apie su vakcinomis susijusią riziką nėštumo metu.

Tačiau nustatyta, kad 2009 m. H1N1 pandemijos metu per 90000 nėščių moterų buvo paskiepyta Focetria (H1N1 pandemine vakcina, panašia į Foclivia), kurios sudėtyje yra toks pat MF59C.1 kiekis, kaip ir Foclivia sudėtyje. Remiantis informacija apie spontaniškus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos pranešta vaistui patekus į rinką, bei intervenciniais tyrimais, nenurodomas tiesioginis ar netiesioginis kenksmingas Focetria poveikis nėštumui. Be to, atlikus du didelius stebimuosius tyrimus, kuriais buvo siekiama įvertinti Focetria poveikio saugumą nėštumui, ir ištyrus 10 000 paskiepytų nėščių moterų ir jų atžalų, nenustatytas didesnis gestacinio diabeto, preeklampsijos, persileidimų, negyvų naujagimių, mažo svorio naujagimių, neišnešiojimo, naujagimių mirčių ir įgimtų išsigimimų atvejų skaičius, palyginti su neskiepytų nėščiųjų tyrimais.

Prieš skirdami Foclivia vakciną nėščioms moterims, sveikatos priežiūros specialistai turi įvertinti naudos ir potencialios rizikos santykį bei atsižvelgti į oficialias rekomendacijas.

Žindymas

Duomenų apie Foclivia vartojimą žindymo metu nėra. Prieš skiriant Foclivia žindymo laikotarpiu, reikia atsižvelgti į galimą naudą ir riziką motinai bei kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie žmonių vaisingumą nėra. Tyrimas su triušių patelėmis neparodė toksinio Foclivia poveikio reprodukcijai arba vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Vyrų vaisingumas tyrimais su gyvūnais neištirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Foclivia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kuris 4.8 skyriuje nurodytas poveikis laikinai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

H5N1 vakcinos, sujungtos su adjuvantu MF59C.1 (7,5 arba 15 mikrogramų hemagliutinino, HA), kurios sudėtyje yra A/turkey/Turkey/1/2005 arba A/Vietnam/1194/2004 padermės, saugumas buvo vertinamas atliekant devynis klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, t. y., 5 055 suaugusieji, senyvo amžiaus žmonės ir vaikai. Dalyvavo 4 041 suaugęs 18-60 metų tiriamasis ir 540 senyvo amžiaus 61 metų ir vyresnių tiriamųjų. Vaikų populiacijoje 214 tiriamųjų buvo 6-35 mėnesių amžiaus, 167 tiriamieji buvo 3-8 metų ir 93 tiriamieji buvo 9-17 metų.

Bendri saugumo duomenys suaugusiųjų, senyvo amžiaus žmonių ir vaikų populiacijose buvo panašūs.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 383 tiriamieji, gavę MF59C.1 adjuvantinės vakcinos su H1N1, H5N3 arba H9N2 paderme, parodė panašius į H5N1 tyrimų saugumo duomenis.

Nepriklausomai nuo antigeno dozės, antigeno pogrupio arba amžiaus grupės, dauguma vietinių ir sisteminių nepageidaujamų reakcijų į suleistą dozę truko trumpai, prasidėjo netrukus po vakcinacijos ir buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Visų tyrimų metu pastebėta bendra tendencija, kad pranešimų apie vietines nepageidaujamąs reakcijas po antrosios vakcinacijos gauta mažiau nei po pirmosios.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

18-60 metų suaugusiesiems dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (59 %), mialgija (34 %), galvos skausmas (26 %), paraudimas injekcijos vietoje (24 %), nuovargis (24 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (21 %), patinimas injekcijos vietoje (15 %), šaltkrėtis (13 %) ir negalavimas (13 %).

Senyvo amžiaus tiriamiesiems (≥ 61 metų) dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (35 %), mialgija (24 %), paraudimas injekcijos vietoje (17 %), galvos skausmas (16 %), šaltkrėtis (12 %), nuovargis (10 %) ir negalavimas (10 %).

Vaikams ir paaugliams nuo 3 iki 17 metų dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (95 %), galvos skausmas (61 %), mialgija (60 %), nuovargis (41 %), paraudimas injekcijos vietoje (60 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (34 %), patinimas injekcijos vietoje (34 %), negalavimas (32 %), pykinimas (25 %), prakaitavimas (18 %), šaltkrėtis (19 %), viduriavimas (18 %) ir ekchimozė injekcijos vietoje (16 %).

Kūdikiams ir vaikams nuo 6 iki 35 mėnesių dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo paraudimas injekcijos vietoje (62 %), dirglumas (57 %), jautrumas (55 %), neįprastas verkimas (48 %), mieguistumas (45 %), sukietėjimas injekcijos vietoje (38 %), patinimas injekcijos vietoje (37 %), pakitę mitybos įpročiai (36 %), viduriavimas (34 %), karščiavimas (27 %), ekchimozė injekcijos vietoje (19 %), vėmimas (10 %), prakaitavimas (10 %) ir neįprastas prakaitavimas (10 %).

Įprastos ir neįprastos nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos po bet kurios vakcinacijos (t. y. pirmosios, antrosios arba stiprinamosios dozės) visoms tiriamųjų amžiaus grupėms, išvardytos pagal tokį MedDRA dažnio apibūdinimą ir organų sistemų klases: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo

≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (≥ 1/10 000).

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Pakitę mitybos įpročiai ¹	Apetito praradimas		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas ² , viduriavimas ² , vėmimas ²			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Prakaitavimas ² , neįprastas prakaitavimas ¹		Dilgėlinė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas	Sąnarių skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Patinimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, jautrumas injekcijos vietoje ¹ , odos injekcijos vietoje sukietėjimas, paraudimas injekcijos vietoje, ekchimozė injekcijos vietoje ² , nuovargis, šaltkrėtis / drebulys, negalavimas,	Kraujavimas injekcijos vietoje		

	mieguistumas ¹ , dirglumas ¹ , neįprastas verkimas ¹ , karščiavimas ³			
--	---	--	--	--

¹ Nustatyta tik tiriamiesiems 6-35 mėnesių vaikams

² Nustatyta kaip dažnas suaugusiems (18-60 metų) ir senyvo amžiaus žmonėms (≥ 61 metų)

³ Nustatyta kaip labai dažnas tik tiriamiesiems nuo 6 mėnesių iki 8 metų amžiaus vaikams. Nustatyta kaip dažnas 9-60 metų paaugliams ir suaugusiems bei nedažnas senyvo amžiaus žmonėms (≥ 61 metų)

Dauguma šių reakcijų paprastai išnyksta per 3 dienas negydant.

Specifinių populiacijų klinikiniai tyrimai

Specifinėms populiacijoms pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo tiriamos dviem klinikiniais tyrimais V87_25 ir V87_26, kuriuose dalyvavo suaugę (18-60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamieji, kurie buvo sveiki arba sirgo pagrindinėmis ligomis arba imunitetą slopinančiomis ligomis.

Tyrimuose V87_25 ir V87_26 H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 saugumas sveikiems suaugusiems ir senyvo amžiaus tiriamiesiems atitiko esamus saugumo duomenis, gautus ankstesnių klinikinių tyrimų metu. Tačiau tiriamiesiems nuo 18 iki 60 metų amžiaus, kurių imunitetas yra nusilpęs, nustatytas šiek tiek didesnis pykinimo dažnis (13,0 %). Taip pat nustatytas didesnis artralgijos dažnis (iki 23,3 %) pacientams, kurių imunitetas yra nusilpęs, ir tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis.

Šios įprastos nepageidaujamų reakcijos buvo papildomai nustatytos šiuose dviejuose tyrimuose ir tokiu dažniu visiems tiriamiesiems, gavusiems H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, nepriklausomai nuo amžiaus ar sveikatos būklės: viduriavimas (iki 11,9 %), apetito praradimas (iki 10,9 %) bei vėmimas (iki 1,7 %). Abiejų tyrimų metu tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis ir imunitetą slopinančiomis ligomis, dažniau nustatytas viduriavimas, apetito praradimas ir vėmimas nei sveikiems tiriamiesiems (nepriklausomai nuo amžiaus).

Poregistracinis stebėjimas

Poregistracinio Foclivia vartojimo patirties nėra.

Be išvardytų klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų reiškinių, per poregistracinį H1N1v (patvirtintos vartoti vaikams nuo 6 mėnesių amžiaus 2009 m. gripo pandemijos metu, kurios sudėtyje yra to paties adjuvanto MF59 ir kuri pagaminta taikant tą patį gamybos procesą kaip Foclivia) stebėjimą pranešta apie toliau nurodytus nepageidaujamus reiškinius.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Limfadenopatija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Alerginės reakcijos, anafilaksija, įskaitant dispnėją, bronchų spazmą, gerklų edemą, retais atvejais progresuojančios iki šoko.

Nervų sistemos sutrikimai

Svaigulys, mieguistumas, trumpalaikis sąmonės netekimas, presinkopė, neuralgija, parestezija, traukuliai ir neuritas.

Širdies sutrikimai

Palpitacija, tachikardija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Kosulys.

Virškinimo trakto sutrikimai
Pilvo skausmas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Generalizuotos odos reakcijos, įskaitant niežėjimą, nespecifinį išbėrimą, angioneurozinę edemą.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Raumenų silpnumas, skausmas galūnėse.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Astenija.

Toliau pateikti nepageidaujami reiškiniai, nustatyti poregistracinio sezoninių neadjuvantinių trivalentčių vakcinų, kurios skirtos vartoti visoms amžiaus grupėms, ir adjuvantinės sezoninės trivalentės vakcinos nuo gripo su adjuvantu MF59, patvirtintos vartoti 65 metų ir vyresniems tiriamiesiems, stebėjimo metu.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Trombocitopenija (kai kuriais atvejais grįžtama, esant mažesniai kaip 5000/mm³ trombocitų kiekiui).

Nervų sistemos sutrikimai
Neurologiniai sutrikimai, pavyzdžiui, encefalomyelitas ir *Guillain Barré* sindromas.

Kraujagyslių sutrikimai
Vaskulitas, kuris gali būti susijęs su laikinu inkstų veiklos sutrikimu.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Daugiaformė eritema.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Didelis patinimas injekcijos į galūnę vietoje, trunkantis ilgiau kaip savaitę, į celiulitą panaši reakcija injekcijos vietoje (kai kurie patinimo, skausmo ir paraudimo, apimančio daugiau kaip 10 cm ir trunkančio ilgiau kaip 1 savaitę, atvejai).

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra tiomersalio (organinis gyvsidabrio junginys), kuris yra konservantas ir todėl yra tikimybė, kad Jums gali pasireikšti alerginė reakcija (žr. skyrių 4.4).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Vakcina nuo gripo, ATC kodas: J07BB02

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Parengties pandemijai vakcinų sudėtyje yra gripo viruso antigenų, kurie skiriasi nuo šiuo metu cirkuliuojančių gripo virusų. Šie antigenai atpažįstami kaip „nauji“ antigenai ir stimuliuoja situaciją, kurioje vakcinuojama populiacija yra imunologiškai naivi. Duomenys gauti vartojant parengties pandemijai vakcinas palaiko vakcinavimo strategiją, kuri turėtų būti naudojama pandeminėms vakcinoms: klinikinio veiksmingumo ir saugumo duomenys būdingi parengties pandemijai vakcinoms tinkami ir pandeminėms vakcinoms.

Imuninis atsakas į H5N1 vakciną, sujungtą su adjuvantu MF59C.1, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004 arba A/turkey/Turkey/1/2005 padermės.

Suaugusieji (18-60 metų)

Buvo atliktas II fazės vakcinos H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004, klinikinis tyrimas (V87P1), kuriame dalyvavo 312 sveikų suaugusiųjų. 156 tiriamiesiems su trijų savaitių pertrauka buvo paskirtos dvi vakcinos dozės, kurių sudėtyje yra 7,5 mikrogramo hemaglutinino (HA)/dozė. Imunogeniškumas įvertintas 149 tiriamiesiems.

III fazės klinikiniam tyrimui (V87P13) dalyvavo 2693 suaugę tiriamieji ir 2 566 gavo su trijų savaitių pertrauka dvi dozes H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004 7,5 mikrogramo HA/dozė. Imunogeniškumas buvo vertinamas tiriamųjų pogrupyje (N=197).

Trečiame klinikiniam tyrimui (V87P11) dalyvavo 194 suaugusieji tiriamieji, ir jiems buvo suleistos dvi dozės H5N1 MF59C.1 adjuvantinės vakcinos, kurios sudėtyje yra A/turkey/Turkey/1/2005 7,5 mikrogramo HA/dozė; tarp injekcijų padaryta trijų savaitių pertrauka. Imunogeniškumas įvertintas 182 tiriamiesiems.

Suaugusiųjų asmenų anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Vietnam/1194/2004 ir H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius***, matuojant pagal vienetinės radialinės hemolizės (VRH) tyrimą, buvo toks:

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=149	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=197	Klinikinis tyrimas V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 diena po 2-os dozės N=182
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	85% (79-91)	91% (87-95)	91% (85-94)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	85% (78-90)	78% (72-84)	85% (79-90)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=69	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=128	-
Pradinė serologinė būklė	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²	-
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	87% (77-94)	94% (88-97)	-
Serokonversijos lygis (95%PI)**	87% (77-94)	73% (65-81)	-
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	

* Seroprotekcija: VRH sritis ≥ 25 mm²

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis ≥ 25 mm² tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis ≤ 4 mm²), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis > 4 mm²)

*** VRH geometrinių vidurkių reikšmės (GVR)

Mikroneutralizacijos (MN) tyrimų (tyrimų V87P1 ir V87P13) rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos ir serokonversijos lygis yra atitinkamai nuo 67% (60-74) iki 85% (78-90) ir nuo 65% (58-72) iki 83% (77-89). Vakcinacijos imuninio atsako MN tyrimo rezultatai panašūs į rezultatus, gautus, atliekant VRH.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus (tyrimas V87P11) seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai yra atitinkamai 85 % (79-90) ir 93 % (89-96). MN tyrimu įvertintas imuninis atsakas į vakciną atitinka VRH tyrimo metu gautus rezultatus.

Antikūnų išsilaikymas šioje populiacijoje po pirminės vakcinacijos buvo vertinti pagal hemagliutinacijos slopinimo (HI), VRH ir MN tyrimus. 202 dieną antikūnų lygis sumažėjo nuo 1/5 iki 1/2 jų pradinio lygio, lyginant su antikūnų lygiu 43 dieną po pirminės vakcinacijos pabaigos.

Senyvo amžiaus žmonės (≥ 61 metų)

61 metų ir vyresnio amžiaus tiriamųjų (ribotas skaičius vyresnių nei 70 metų amžiaus tiriamųjų; N=123) anti-HA antikūnų prieš H5N1 MF59C.1 adjuvantinę vakciną (A/Vietnam/1194/2004 ir A/turkey/Turkey/1/2005) seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius*** matuojant pagal VRH dviejuose klinikiniuose tyrimuose buvo toks:

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=84 ^a	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=210 ^b	Klinikinis tyrimas V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 diena po 2-os dozės N=132 ^c
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	80% (70-88)	82% (76-87)	82% (74-88)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	70% (59-80)	63% (56-69)	70% (61-77)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anti-HA antikūnai (VRH)	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=66	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=143
Pradinė serologinė būklė	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	82% (70-90)	82% (75-88)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	82% (70-90)	54% (45-62)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

a. Amžius 62-88 metai; b amžius 61-68 metai; c amžius 61-89 metai

* Seroprotekcija: VRH sritis ≥ 25 mm²

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis ≥ 25 mm² tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis ≤ 4 mm²), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis > 4 mm²)

*** VRH GVR

MN tyrimų (tyrimų V87P1 ir V87P13) rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos ir serokonversijos lygis yra atitinkamai nuo 57% (50-64) iki 79% (68-87) ir nuo 55% (48-62) iki 58% (47-69). MN rezultatai yra panašūs į VRH rezultatus ir rodo, kad yra stiprus imuninis atsakas po pirminės vakcinacijos kurso senyvo amžiaus tiriamųjų populiacijoje.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus (tyrimas V87P11) seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai yra atitinkamai 68 % (59-75) ir 81 % (74-87). MN tyrimu įvertintas imuninis atsakas į vakciną atitinka VRH tyrimo metu gautus rezultatus.

Antikūnų išsilaikymas šioje populiacijoje po pirminės vakcinacijos buvo vertinti pagal HI, VRH ir MN tyrimus, ir MN tyrimo rezultatai sumažėjo nuo 1/2 iki 1/5 jų lygio po vakcinacijos 202 dieną, lyginant su 43 diena po pirminės vakcinacijos, vertinant pagal HI, VRH ir MN tyrimus. Tyrimo V87P1 metu po šešių mėnesių iki 50 % (N=33) H5N1 MF59C.1 adjuvantine vakcina, kurios sudėtyje yra A/Vietnam/1194/2004, imunizuotų vyresnio amžiaus žmonių nuo 62 iki 88 metų turėjo serologinę apsaugą.

Trečia H5N1 vakcinos, sujungtos su MF59C.1, dozė (stiprinamoji) buvo paskirta praėjus 6 mėnesiams po pirminės vakcinacijos dozių. Pateikiami rezultatai pagal VRH.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Vietnam/1194/2004 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos faktorius*** matuojant pagal VRH buvo toks:

	Klinikinis tyrimas V87P1 suaugusiųjų A/Vietnam/1194/2004 stiprinamoji dozė po 2-os dozės	Klinikinis tyrimas V87P2 suaugusiųjų A/Vietnam/1194/2 004 stiprinamoji dozė po 2-os dozės	Klinikinis tyrimas V87P1 senyvo amžiaus žmonių A/Vietnam/1194/2004 stiprinamoji dozė po 2-os dozės
VRH	N=71	N=13	N=38
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	89% (79-95)	85% (55-98)	84% (69-94)
Serokonversijos lygis (95%PI)**	83% (72-91)	69% (39-91)	63% (46-78)
Serokonversijos faktorius (95%PI)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

*** VRH GVR

• Palaikomieji tyrimai su suaugusiųjų ir senyvo amžiaus žmonių populiacija

Dviejų dozių išvadų tyrimuose 80 suaugusiems buvo skirta parengties pandemijai vakcina (H5N3 arba H9N2). H5N3 (A/Duck/Singapore/97) padermę turinti vakcina buvo skiriama du kartus, 3 skirtingomis dozėmis (7,5; 15 ir 30 mikrogramų HA/dozė), vakcinos buvo skiriamos 3 savaitių skirtumu.

Kraujo plazmos mėginiai buvo tiriami dėl originalaus H5N3 ir dėl H5N1 izoliatų skaičiaus.

Serologinis atsakas tirtas atliekant VRH parodė, kad 100 % asmenų įgijo seroprotekciją bei 100 % asmenų įgijo serokonversiją po dviejų 7,5 mikrogramo injekcijų. Be to, nustatyta, kad vakcina su adjuvantu skatina susidaryti antikūnus, kurie kryžmiškai apsaugojo nuo H5N1 padermių, izoliuotų 2003 ir 2004 metais, kurie rodė tam tikrą antigeninį slinkimą, lyginant su originaliomis padermėmis.

H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) padermę turinti vakcina buvo skiriama du kartus, 4 skirtingomis dozėmis (3,75; 7,5; 15 ir 30 mikrogramų HA/dozė). Vakcinos buvo skiriamos keturių savaitių skirtumu. Serologinis atsakas buvo tirtas atliekant HI tyrimą, parodžiusį, kad 92% tiriamųjų įgavo seroprotekciją ir 75% tiriamųjų įgavo serokonversiją po dviejų 7,5 mikrogramo injekcijų.

Kryžminis reaktyvumas

Kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas, kurį sukėlė H5N1 A/Vietnam/1194/2004, į A/turkey/Turkey/1/2005 ir į A/Indonesia/5/2005

Suaugusieji (18-60 metų)

Tam tikras heterologinis imuninis atsakas į A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23; grupė 2.2.1) ir A/Indonesia/5/2005 (grupė 2.1) buvo aptinkamas ir po antrosios, ir po trečiosios vakcinos dozės. Jis parodė kryžminį 1 grupės vakcinos ir 2 grupės štamo reaktingumą.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 18–60 metų suaugusių asmenų seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos koeficientas*** po antrosios dozės, naudojant VRH ir HI tyrimus, buvo tokie:

	Anti-HA antikūnas	Tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 diena po 2-os dozės N=70	Tyrimas V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 diena po 2-os dozės N=60	Tyrimas V87P3 A/Vietnam/1194/ 2004 21 diena po 2-os dozės N=30	Tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/ 2004 21 diena po 2-os dozės N=197
VRH	Seroprotekci jos lygis (95%PI)*	70% (58-80)	65% (52-77)	90% (73-98)	59% (52-66)
	Serokonvers ijos lygis (95%PI)**	NA†	65% (52-77)	86% (68-96)	49% (42-56)
	Serokonvers ijos koeficientas (95%PI)***	NA†	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	Seroprotekci jos lygis (95%PI)°	36% (25-49)	28% (17-41)	24% (10-44)	23% (18-30)
	Rerokonvers ijos lygis (95%PI)°	NA†	28% (17-41)	21% (8-40)	19% (14-25)
	Serokonvers ijos koeficientas (95%PI)°°	NA†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

*** VRH GVR

† Tyrimo V87P1 pradinis lygis nematuotas

° išmatuota atliekant HI tyrimą ≥ 40

°° HI GVR

Klinikinių tyrimų V87P12, V87P3 ir V87P13 MN tyrimų rezultatai, pateikti ankstesnėje lentelėje, parodė, kad A/turkey/Turkey/2005 seroprotekcijos ir serokonversijos lygiai atitinkamai svyruoja nuo 10 % (2-27) iki 39 % (32-46) ir nuo 10 % (2-27) iki 36 % (29-43). Remiantis MN rezultatais, A/turkey/Turkey/2005 GVR svyruoja nuo 1,59 iki 2,95.

Senyvo amžiaus žmonės (≥ 61 metų)

Senyvo amžiaus, ≥ 61 metų, tiriamųjų anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/05 seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis* ir serokonversijos faktorius** po antrosios dozės matuojant pagal VRH ir HI buvo toks:

	Anti-HA antikūnai	Klinikinis tyrimas V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=37	Klinikinis tyrimas V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 diena po 2-os dozės N=207
VRH	Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	57% (39-73)	20% (18-23)
	Serokonversijos lygis (95%PI)*	Netaikoma***	48% (41-55)
	Serokonversijos faktorius (95%PI)**	Netaikoma***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
HI	Seroprotekcijos lygis (95%PI)°	36% (21-54)	25% (19-32)
	Serokonversijos lygis (95%PI)°	Netaikoma***	19% (14-25)
	Serokonversijos faktorius (95%PI)°°	Netaikoma***	1,79 (1,56-2,06)

* matuota pagal VRH tyrimą $\geq 25 \text{ mm}^2$

** VRH geometrinis vidurkis

° matuota pagal HI tyrimą ≥ 40

°° HI geometrinis vidurkis

*** Tyrimo V87P1 pradinis lygis nematuotas

Klinikinių tyrimų MN rezultatai, pateikti prieš tai esančioje lentelėje, parodė, kad seroprotekcijos lygis prieš A/turkey/Turkey/05 svyruoja nuo 11% (3-25) (klinikiniame tyrime V87P1) iki 30% (24-37) (klinikiniame tyrime V87P13), o serokonversijos lygis klinikiniame tyrime V87P13 yra 25% (19-31). Remiantis klinikinio tyrimo V87P13 MN rezultatais, A/turkey/Turkey/05 GVR yra 2,01 (1,78-2,26).

Kryžminio reaktyvumo imuninis atsakas, kurį sukėlė A/turkey/Turkey/1/2005, į A/Indonesia/5/2005 ir į A/Vietnam/1194/2004

Heterologinis imuninis atsakas į A/Indonesia/5/2005 (grupė 2.1) buvo nustatytas tyrime V87P11 po antrosios vakcinos dozės. Jis parodė kryžminį 2.2.1 grupės vakcinos ir 2.1 grupės vakcinos reaktyvumą.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/Indonesia/5/2005 ir A/Vietnam/1194/2004 suaugusių asmenų (18-60 metų) ir senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis** ir serokonversijos koeficientas*** po antrosios dozės, naudojant VRH ir HI tyrimus, buvo tokie:

Anti-HA antikūnas		V87P11 suaugusieji (18-60 metų) N=182		V87P11 senyvo amžiaus žmonės (≥ 61 -89 metų) ^a N=132	
		A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
VRH	Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Serokonversijos lygis (95%PI)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI)***	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	Seroprotekcijos lygis (95%PI) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Serokonversijos lygis (95%PI) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Serokonversijos koeficientas (95%PI) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a faktinio įtrauktos populiacijos amžiaus intervalas

* Seroprotekcija: VRH sritis ≥ 25 mm²

** Serokonversija buvo apibrėžiama kaip VRH sritis ≥ 25 mm² tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis ≤ 4 mm²), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis > 4 mm²)

*** VRH GVR

^o išmatuota atliekant HI tyrimą ≥ 40

^{oo} HI GVR

MN tyrimų rezultatai, parodė, kad A/Indonesia/5/2005 seroprotekcijos lygis suaugusių asmenų (18–60 metų) yra 38 % (31-45), senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) yra 14 % (8-20), serokonversijos lygis suaugusių asmenų yra 58 % (50-65) ir senyvo amžiaus žmonių – 30 % (23-38), o GVR suaugusių asmenų yra 4,67 (3,95-5,56), senyvo amžiaus žmonių – 2,19 (1,86-2,58).

MN tyrimų rezultatai, parodė, kad A/Vietnam/1194/2004 seroprotekcijos lygis suaugusių asmenų (18–60 metų) yra 10 % (6-16), senyvo amžiaus žmonių (≥ 61 metų) yra 6 % (3-11), serokonversijos lygis suaugusių asmenų yra 19 % (13-25) ir senyvo amžiaus žmonių – 7 % (4-13), o GVR suaugusių asmenų yra 1,86 (1,63-2,12), senyvo amžiaus žmonių – 1,33 (1,17-1,51).

Ilgalaikė imunologinė atmintis po stiprinamosios dozės:

Viena H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinos dozė sukėlė stiprų ir greitą serologinį atsaką organizme tiriamų asmenų, prieš 6–8 metus imunizuotų dviem dozėmis kitokios vakcinos, kurios formuluotė yra tokia pati, tačiau jam naudojama H5N3 padermė.

Pirmoje klinikinio tyrimo (V87P3) fazėje 18-65 metų amžiaus suaugusiems tiriamiesiems, kurie prieš 6–8 metus buvo paskiepyti 2 dozėmis MF59 adjuvantinės H5N3 vakcinos/A/Duck/Singapore/97, buvo suleistos 2 stiprinamosios H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinos dozės. Po pirmosios dozės, imituojančios prepandeminę imunizaciją kartu su viena heterologine stiprinamąja doze, VRH tyrimo rezultatai parodė 100 % (74-100) seroprotekcijos ir serokonversijos lygį bei VRH srities padidėjimą 18 kartų (GVR).

Skirtingi vakcinavimo intervalai:

Klinikinio 4 skirtingų vakcinavimo intervalų tyrimo su 240 18–60 metų amžiaus tiriamųjų metu, kai antroji dozė buvo suleista praėjus 1, 2, 3 arba 6 savaitėms po pirmosios H5N1 MF59C.1 adjuvantinės A/Vietnam/1194/2004 vakcinos dozės, vertinant VRH tyrimu, visose vakcinavimo intervalų grupėse pasiektas didelis antikūnų kiekis. VRH seroprotekcijos lygis buvo nuo 86 % iki 98 %, serokonversijos lygis buvo nuo 64 % iki 90 %, geometrinių vidurkių reikšmės (GVR) buvo nuo 2,92 iki 4,57. Imuninis grupės, kuriai antroji dozė buvo suleista po 1 savaitės, atsakas buvo silpnesnis, o ilgesnių intervalų grupės – stipresnis.

Tiriamieji, sergantys pagrindinėmis arba imunitetą slopinančiomis ligomis:

H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imunogeniškumas suaugusiems (18-60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis ligomis (V87_25) arba imunitetą slopinančiomis ligomis (daugiausia ŽIV infekuotiems tiriamiesiems) (tyrimas V87_26), palyginti su sveikais tiriamaisiais (18-60 metų) ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) žmonėmis, buvo vertinamas dviem atsitiktinių imčių, III fazės kontroliuojamaisiais klinikiniais tyrimais (naudojant sezoninę, trivalentę, inaktyvuotą, su adjuvantu MF59, subvieneto gripo vakciną, patvirtintą vartoti 65 metų ir vyresnio amžiaus tiriamiesiems kaip lyginamąjį vaistinį preparatą). Tyrime V87_25 ir V87_26 atitinkamai 25, 96 ir 67 tiriamiesiems buvo daugiau kaip 70 metų. Abiejų tyrimų metu HI, VRH ir MN tyrimais nustatytas H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 imunogeniškumas po pirmosios ir antrosios dozės.

Anti-HA antikūnų prieš H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 geometrinio vidurkio sritis*, seroprotekcijos lygis*, serokonversijos lygis* ir serokonversijos koeficientas**, nustatyti VRH tyrimais, praėjus 21 dienai po antrosios dozės, buvo tokie:

Tyrimas V87_25				
	Suaugusieji (20-60 metų) ^a	Suaugusieji (19-60 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-84 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-79 metų) ^a
Anti-HA antikūnas (VRH)	Ligos N=140	Sveiki N=57	Ligos N=143	Sveiki N=57
Geometrinio vidurkio sritis (95%PI)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Serokonversijos lygis (95%PI)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Serokonversijos koeficientas (95%PI)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Tyrimas V87_26				
	Suaugusieji (20-60 metų) ^a	Suaugusieji (18-59 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-84 metų) ^a	Senyvi žmonės (61-91 metų) ^a
Anti-HA antikūnas (VRH)	Nusilpusio imuniteto N=143	Sveiki N=57	Nusilpęs imuniteto N=139	Sveiki N=62
Geometrinio vidurkio sritis (95%PI)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Seroprotekcijos lygis (95%PI)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Serokonversijos lygis (95%PI)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)

Serokonversijos koeficientas (95%PI)**	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 faktinio įtrauktos populiacijos amžiaus intervalas

* nustatyta VRH tyrimu seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$, serokonversija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių pradinė VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$ arba ne mažiau kaip 50 % VRH srities padidėjimas tiriamiesiems su $> 4 \text{ mm}^2$.

** VRH geometrinių vidurkių reikšmės

Dviejų klinikinių tyrimų HI rezultatai parodė mažesnes vertes už nustatytas ankstesnių tyrimų metu. Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 tyrimo rezultatus serokonversijos lygis sveikiems suaugusiems atitinkamai svyravo nuo 37,50 % iki 43,10 %; suaugusiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 19,18 % iki 26,47 %; sveikiems senyvo amžiaus suaugusiems serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 21,43 % iki 30,65 % ir senyvo amžiaus tiriamiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 24,49 % iki 27,86 %. Abiejų tyrimų metu nustatyta panaši seprotekcijos lygių tendencija.

Pagal homologinio A/turkey/Turkey/1/2005 MN tyrimo rezultatus serokonversijos lygis sveikiems suaugusiems yra 66,67 %, suaugusiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, atitinkamai svyruoja nuo 33,57 % iki 54,14 %; sveikiems senyvo amžiaus tiriamiesiems serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 24,39 % iki 29,03 %, senyvo amžiaus tiriamiesiems, sergantiems imunitetą slopinančiomis arba pagrindinėmis ligomis, serokonversijos lygis atitinkamai svyravo nuo 31,65 % iki 39,42 %. Abiejų tyrimų metu nustatyta panaši seprotekcijos lygių tendencija.

Abiejų tyrimų V87_25 ir V87_26 metu mažesnis antikūnų kiekis (vertinant HI, VRH ir MN tyrimais) ir sumažėjęs seroprotekcijos lygis suaugusiems ir senyvo amžiaus (≥ 61 metų) tiriamiesiems, sergantiems pagrindinėmis arba imunitetą slopinančiomis ligomis, rodo, kad H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 gali neteikti to paties lygio apsaugos nuo A/H5N1 padermės, palyginti su sveikais suaugusiaisiais (žr. 4.4 skyrių). Šie tyrimai pateikė nedaug imunogeniškumo duomenų apie tiriamuosius, sergančius pagrindinėmis ligomis (ypač inkstų veiklos sutrikimu ir širdies bei kraujagyslių liga) ir imunitetą slopinančiomis ligomis (ypač transplantato recipientus ir pacientus, kuriems gydomas vėžys). Šių tyrimų metu taip pat pagal homologinio H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 tyrimo rezultatus nustatytas mažesnis antikūnų kiekis ir sumažėjęs seroprotekcijos lygis sveikiems senyvo amžiaus tiriamiesiems, palyginti su sveikais suaugusiaisiais, nors ankstesni tyrimai parodė pakankamai imunogenišką atsaką į H5N1 padermės (žr. pirmiau pateikiamą informaciją apie senyvo amžiaus žmones).

Vaikų populiacija

aH5N1 imunogeniškumas vaikų populiacijai buvo vertinamas atliekant tyrimus V87P6 ir V87_30.

Buvo atliktas vakcinos H5N1 A/Vietnam/1194/2004, sujungtos su adjuvantu MF59C.1, tyrimas V87P6, kuriame dalyvavo 471 vaikas nuo 6 mėnesių iki 17 metų amžiaus. Buvo paskirtos dvi vakcinos dozės po 7,5 mikrogramo su trijų savaičių pertrauka ir trečia dozė praėjus 12 mėnesių po pirmosios dozės. Praėjus 3 savaitėms po antrosios vakcinacijos (43 diena) visose amžiaus grupėse (t. y., 6-35 mėnesių, 3-8 metų ir 9-17 metų) buvo aukštas antikūnų titras prieš (A/Vietnam/1194/2004) matuojant pagal VRH ir HI – pateikta toliau esančioje lentelėje.

		Vaikai (nuo 6 iki 35 mėnesių)	Vaikai (nuo 3 iki 8 metų)	Paaugliai (nuo 9 iki 17 metų)
		N=134	N=91	N=89
HI	Seroprotekcijos lygis (95%PI)* 43-a diena	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serokonversijos lygis (95%PI)** 43-a diena	97% (92-99)	97% (91-99)	89% (80-94)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43-os dienos iki 1-os dienos	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
VRH		N=133	N=91	N=90
	Seroprotekcijos lygis (95%PI)° 43-a diena	100% (97-100)	100% (96-100)	100% (96-100)
	Serokonversijos lygis (95%PI)°° 43-a diena	98% (95-100)	100% (96-100)	99% (94-100)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)°°° Nuo 43-os dienos iki 1-os dienos	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

* Seroprotekcija apibrėžiama kaip HI titras $\geq 1:40$

** Serokonversija apibrėžiama kaip neaptinkamas titras iki $\geq 1:40$ arba padidėjimas 4 kartais nuo aptinkamo 1-osios dienos titro

*** HI geometrinių vidurkių reikšmės

° Seroprotekcija: VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$

°° Serokonversija apibrėžiama kaip VRH sritis $\geq 25 \text{ mm}^2$ tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo neigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $\leq 4 \text{ mm}^2$), arba reikšmingas (bent 50 %) VRH srities padidėjimas tiriamiesiems, kurių serologinio tyrimo atsakymas pradinio įvertinimo metu buvo teigiamas (1-ąją dieną VRH sritis $> 4 \text{ mm}^2$)

°°° VRH geometrinių vidurkių reikšmės

MN rezultatai prieš A/Vietnam/1194/2004 rodo, kad seroprotekcijos lygis yra 99% (95%PI: 94-100), serokonversijos lygis nuo 97% (95%PI: 91-99) iki 99% (95%PI: 96-100) ir GMR nuo 29 (95%PI: 25-35) iki 50 (95%PI: 44-58).

Tyrimas V87_30 buvo atsitiktinių imčių, stebėtojų koduotas, daugiacentris tyrimas, kuriuo buvo vertinamas šešių H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 ir adjuvanto MF59 formų imunogeniškumas. Šio tyrimo metu tiriami 420 vaikų nuo 6 mėnesių iki 8 metų buvo padalyti į dvi amžiaus kohortas: 6-35 mėnesių amžiaus (N = 210) ir 3-8 metų amžiaus (N = 210).

Vakcina buvo skiriama dviem atskiromis injekcijomis su 3 savaičių pertrauka. Antikūnų prieš A/turkey/Turkey/1/2005 kiekis buvo matuojamas atliekant HI ir MN tyrimus, praėjus trimis savaitėms po antrosios vakcinacijos (43 dieną). Imunologinis atsakas į patvirtintą formuluotę (7,5 mikrogramo HA su 100 % adjuvanto MF59, 0,5 ml dozė) ir tyrimo formuluotę su puse antigeno kiekio (3,75 mikrogramo HA su 100 % adjuvanto MF59, 0,5 ml dozė) pateikiamas toliau.

Formuluotė	7,5 mikrogramo HA/ 100 % adjuvanto MF59		3,75 mikrogramo HA/ 100 % adjuvanto MF59	
Amžiaus grupės	Nuo 6 iki 35 mėnesių	Nuo 3 iki 8 metų	Nuo 6 iki 35 mėnesių	Nuo 3 iki 8 metų
	N = 31	N = 36	N = 36	N = 33

HI	Seroprotekcijos lygis (95 % PI)* 43 diena	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversijos lygis (95 % PI)** 43 diena	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43 dienos iki 1 dienos	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% su $\geq 1:40$ titru (95 % PI) 43 diena	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversijos lygis (95 % PI)** 43 diena	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Serokonversijos faktorius (95 % PI)*** Nuo 43 dienos iki 1 dienos	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Seroprotekcija apibrėžiama kaip HI titras $\geq 1:40$

** Serokonversija apibrėžiama kaip neaptinkamas titras iki $\geq 1:40$ arba padidėjimas 4 kartais nuo aptinkamo 1-osios dienos titro

*** Geometrinų titro vidurkių reikšmės

Focetria H1N1v (V111_03 tyrimas) imunogeniškumo rezultatai:

Seroprotekcijos lygis* ir serokonversijos lygis* išmatuoti atlikus HI tyrimą, o serokonversijos faktorius**, išreikštas kaip HI geometrinis anti-HA antikūno prieš H1N1 vidurkis, suvartojus vieną ir dvi 7,5 mikrogramų Focetria dozes, buvo įvertintas ištyrus 70 vaikų ir paauglių (9–17 metų amžiaus), 60 vaikų (3–8 metų amžiaus), 58 vaikus (12–35 mėnesių amžiaus) ir 49 kūdikius (6–11 mėnesių amžiaus). CHMP suaugusiems asmenims (18–60 metų amžiaus) nustatyti imunogeniškumo kriterijai buvo patenkinti tiek po pirmosios, tiek po antrosios dozės visose aukščiau išvardytose amžiaus grupėse (bendrojoje populiacijoje ir serologiškai neigiamos pradinės būklės pogrupyje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Foclivia tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis aktyviai imunizacijai prieš gripo A viruso H5N1 pogrupį. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Foclivia registruotas “išimtinėmis sąlygomis”.

Tai reiškia, kad dėl mokslinių argumentų nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir jei reikės atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenys nebūtinai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis neklinikiniais duomenimis, gautais ištyrus Foclivia ir sezoninio gripo vakciną, kurios sudėtyje yra MF59C.1 adjuvanto, specifinis pavojus žmonėms, atsižvelgiant į įprastus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, vietinį toleravimą, moterų vaisingumą ir toksiškumą reprodukcijai bei vystymuisi (iki žindymo laikotarpio pabaigos), nenustatytas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas

Kalio chloridas
Kalio-divandenilio fosfatas
Dinatrio fosfatas dihidratas
Magnio chloridas heksahidratas
Kalcio chloridas dihidratas
Tiomersalis
Injekcinis vanduo

Apie adjuvantą žr. 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

1 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Jeigu vakcina buvo užšaldyta, išmeskite ją.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5,0 ml dešimties dozių flakone (I tipo stiklas) su kamščiu (halobutilo guma). Pakuotėje yra 10 flakonų.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvieną kartą į švirkštą įtraukdami vakciną (0,5 ml), švelniai supurtykite daugiadozį flakoną.
Supurčius Foclivia įprastai atrodo kaip pieno baltumo suspensija.
Prieš vartodami apžiūrėkite suspensiją. Jei yra bet kokių dalelių ir (arba) suspensijos išvaizda neįprasta, vakciną reikia išmesti.

Nors preparato Foclivia, tiekiamo daugiadoziuose flakonuose, sudėtyje yra konservantų, kurie slopina mikrobų augimą, už daugiadozio flakono užkrėtimo pavojaus sumažinimą atsakingas vartotojas.

Pirmos dozės įtraukimo datą ir laiką užrašykite ant flakono etiketės.

Nenaudojamas daugiadozis flakonas turi būti laikomas rekomenduojamomis sąlygomis 2 °C –8 °C temperatūroje. Daugiadozio flakono turinį geriausia suvartoti per 24 valandas įtraukus pirmą dozę.

Yra duomenų, jog daugiadozių flakonų turinį galima suvartoti ne daugiau nei per 72 valandas įtraukus pirmą dozę, tačiau tokį ilgą periodą preparato geriau nelaikyti.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/577/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. birželio 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Jungtinė Karalystė

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

Foclivia galima pateikti rinkai tik tada, kai PSO / ES oficialiai paskelbia apie pandemiją gripą, su sąlyga, kad Foclivia registruotojas atsižvelgia į oficialiai paskelbtą pandemiją.

• Oficialus serijų išleidimas

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Ne pandemijos metu pateikiami įprasto periodiškumo ir formos PASP su specialia ypatingos svarbos nepageidaujamų reiškinių (angl. *adverse event of special interest*, AESI) apžvalga. Juose turi būti pateikiami tebevykstančių tyrimų ir faktinio padėties parengties pandemijai vartojimo, jei taikoma.

Pandeminės situacijos metu ištekčiai turi būti sutelkti į savalaikį ir efektyvų pandemijos metu vartotos gripo vakcinos saugumo profilio stebėjimą. Be to, vienerių metų ciklas gali būti per ilgas vakcinos saugumui įvertinti, kai per trumpą laikotarpį yra tikėtinas didelis poveikis. Todėl kartą per metus pateikiami PASP pandemijos laikotarpiu turi būti pakeičiami supaprastintais PASP (SPASP), kurie pateikiami kartu su vakcinos platinimo santrauka.

- Pateikimo dažnis
 - Laikas pradedamas skaičiuoti nuo pirmojo pirmadienio pristačius pirmąją vakcinos seriją.
 - Duomenys pirmą kartą registruojami po 30 dienų.
 - SPASP turi būti pateikiamas vertintojui ir CHMP nariams 45 dieną.
 - Vertintojo įvertinimo ataskaita yra išplatinama CHMP nariams 50 dieną.
 - CHMP ataskaita pateikiama vakcinos gamintojui 55 dieną.
 - Ataskaitos kas mėnesį pateikiamos pirmuosius 6 mėnesius.
 - Periodiškumą registruotojas ir vertintojas arba jo padėjėjas turi peržiūrėti kas 6 mėnesius.

Kai CHMP sutinka, kad SPASP daugiau nebereikalingas, per laikotarpį, sutartą su vertintoju, reikia pateikti visą PASP, apimančią laikotarpį nuo paskutinio PASP duomenų registracijos laiko.

- Supaprastinto PASP formatas

PASP reikia pateikti tik atsitiktine tvarka užfiksuotus duomenis. Protokole turi būti pateikiamos toliau nurodytos bendrųjų duomenų lentelės.

1. Visų spontaniškų atvejų pagal šalį, klasifikuojamų pagal pranešimo tipą (patvirtintą mediciniškai arba nemediciniškai) ir rimtumą, užregistruotų per ataskaitinį laikotarpį ir bendrai, apžvalga.
2. Visų spontaniškų reakcijų pagal organų sistemų klases (OSK) ir pirmenybinį (PT) terminą, klasifikuojamų pagal pranešimo tipą (patvirtintą mediciniškai arba nemediciniškai), įskaitant mirtinų atvejų skaičių, užregistruotų per ataskaitinį laikotarpį ir bendrai, apžvalga.
3. Ypatingos svarbos nepageidaujami reiškiniai, klasifikuojami pagal pranešimo tipą (patvirtintą mediciniškai arba nemediciniškai). YSNR yra apibūdinami taip:

Neuritas	PT „brachialinė pleksopatija“, „mononeuritas“, „neuritas“, „neuralginė amiotrofija“, „brachialinis radikulitas“
Traukuliai	riboto SMQ „generalizuoti traukulių priepuoliai po imunizacijos“
Encefalitas (encefalomielitas)	riboto SMQ „neinfekcinis encefalitas“
Vaskulitas	riboto SMQ „vaskulitas“
<i>Guillain-Barré</i> sindromas (GBS)	riboto SMQ „ <i>Guillain-Barré</i> sindromas“
Demielinizacija	riboto SMQ „demielinizacija“ (kadangi GBS yra taip pat įtrauktas į šį SMQ, kai kurie šių dviejų kategorijų atvejai sutaps)
Belo paralyžius	PT „veido paralyžius“, „veido paralizė“, „veido nervo sutrikimas“, „akių ir veido paralyžius“, „Belo paralyžius“
Imuninė trombocitopenija	IT „trombocitopenijos“
4. Sunkios nenurodytos nepageidaujamos reakcijos (OSK, PT), klasifikuojamos pagal pranešimo tipą (patvirtintą mediciniškai arba nemediciniškai), užregistruotos per ataskaitinį laikotarpį ir bendrai.
5. Visos spontaniškos nepageidaujamos reakcijos pagal amžiaus grupę pagal OSK ir PT, klasifikuojamos pagal pranešimo tipą (patvirtintą mediciniškai arba nemediciniškai), užregistruotos per ataskaitinį laikotarpį ir bendrai.
6. Visos spontaniškos nepageidaujamos reakcijos (OSK, PT), pasireiškiančios nėščioms moterims, klasifikuojamos pagal pranešimo tipą (patvirtintą mediciniškai arba nemediciniškai), užregistruotos per ataskaitinį laikotarpį ir bendrai.

Renkant duomenis, reikia laikytis tokių principų:

- išskyrus 1 lentelę, visos lentelės turi būti pagrįstos reakcijų skaičiumi (pateikto PT lygyje, grupuojant pagal OSK), o ne atvejų skaičiumi;
- visos lentelės turi būti paremtos bendraisiais, o ne preparatui būdingais duomenimis ¹. Preparatui būdingus duomenis galima įvertinti nagrinėjant pranešimus;
- terminas „bendrai“ reiškia nuo tada, kai vartojama vakcina; atvejų, apie kuriuos nepranešta per pageidaujamą laikotarpį, lentelėse pateikti nereikia;
- visi nemediciniškai patvirtinti atvejai yra tie, kurie duomenų bazėje buvo užregistruoti fiksuojant duomenis. Tuos, kurie dar nebuvo užregistruoti, reikia įvesti kitame SPASP;
- priede turi būti pateikiama eilutė, kurioje nurodomi mirtini atvejai.

Reikia pateikti trumpą santrauką, kurioje turi būti pabrėžiami patvirtinti pranešimai ir probleminės sritys, atsižvelgiant į informaciją, gaunamą taikant griežtesnę saugumo priežiūrą ([angl. *Enhanced Safety Surveillance, ESS*](#)). Jei gaunami keli pranešimai, galima nustatyti pranešimų apdorojimo prioritetus ir atitinkamą galutinį terminą, kada reikia pateikti visą pranešimų įvertinimo ataskaitą.

Vakcinų platinimo ataskaita

Teikiant saugos ataskaitą, reikia įtraukti vakcinų platinimo santrauką ir pateikti informaciją apie vakcinų dozių kiekį bei platinimą:

- i) ES valstybėse narėse per atskaitinį laikotarpį pagal serijos numerį,
- ii) suvestinė ES valstybių narių ir
- iii) likusiame pasaulyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

¹ Remiantis prielaida, kad daugeliu atvejų nebus pateikiamas preparato pavadinimas.

Aprašymas	Terminas
Pandemijos metu pareiškėjas turi surinkti klinikinius pandeminės vakcinos saugumo bei veiksmingumo duomenis ir pateikti šią informaciją CHMP įvertinti	Atsižvelgiant į tai, kada įvyks pirmoji pandemija ir bus įvesta vakcina
Pandemijos metu pareiškėjas turi atlikti ESS, kaip numatyta RVP	Atsižvelgiant į tai, kada įvyks pirmoji pandemija ir bus įvesta vakcina

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ ŠVIRKŠTUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Foclivia injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Pandeminė vakcina nuo gripo (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje dozėje (0,5 ml) yra veikliųjų medžiagų: paviršinių gripo viruso antigenų (hemagliutinino ir neuraminidazės), daugintų apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų, panaudojant adjuvantą MF59C.1, iš šios padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogramai hemagliutinino

Adjuvantas: MF59C.1 aliejinė vandens emulsija, kurios sudėtyje yra skvaleno, aliejinę fazę stabilizuoja polisorbatai 80 ir sorbitano trioleatas citrato buferyje (natrio citratas, citrinų rūgštis).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, kalio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, kalcio chloridas dihidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija.

1 vienkartinė dozė (0,5 ml) užpildytame švirkšte su adata

1 vienkartinė dozė (0,5 ml) užpildytame švirkšte be adatos

10 vienkartinių dozių (0,5 ml) užpildytuose švirkštuose su adata

10 vienkartinių dozių (0,5 ml) užpildytuose švirkštuose be adatos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Turi būti suleidžiamas į deltinį raumenį.

Įspėjimas: negalima leisti į kraujagysles ar į odą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš vartojimą švelniai supurtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/577/001 1 užpildytas švirkštas su adata
EU/1/09/577/002 10 užpildytų švirkštų su adata
EU/1/09/577/005 1 užpildytas švirkštas be adatos
EU/1/09/577/006 10 užpildytų švirkštų be adatos

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ 1 DOZĖS FLAKONUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Foclivia injekcinė suspensija

Pandeminė vakcina nuo gripo (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje dozėje (0,5 ml) yra veikliųjų medžiagų: paviršinių gripo viruso antigenų (hemagliutinino ir neuraminidazės), daugintų apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų, panaudojant adjuvantą MF59C.1, iš šios padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogramai hemagliutinino

Adjuvantas: MF59C.1 aliejinė vandens emulsija, kurios sudėtyje yra skvaleno, aliejinę fazę stabilizuoja polisorbato 80 ir sorbitano trioleatas citrato buferyje (natrio citratas, citrinų rūgštis).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, kalio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, kalcio chloridas dihidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija.

Flakonas

10 x 1 dozių

1 dozė (0,5 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Turi būti suleidžiamas į deltinį raumenį.

Įspėjimas: negalima leisti į kraujagysles ar į odą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš vartojimą švelniai supurtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/577/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ 10 DOZIŲ FLAKONUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Foclivia injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje
Pandeminė vakcina nuo gripo (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje dozėje (0,5 ml) yra veikliųjų medžiagų: paviršinių gripo viruso antigenų (hemagliutinino ir neuraminidazės), daugintų apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų, panaudojant adjuvantą MF59C.1, iš šios padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

7,5 mikrogramai hemagliutinino

Adjuvantas: MF59C.1 aliejinė vandens emulsija, kurios sudėtyje yra skvaleno, aliejinę fazę stabilizuoja polisorbato 80 ir sorbitano trioleatas citrato buferyje (natrio citratas, citrinų rūgštis).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, kalio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, kalcio chloridas dihidratas, tiomersalis, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija.
Flakonas
10 x 10 dozių
1 dozė (0,5 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Turi būti suleidžiamas į deltinį raumenį.

Įspėjimas: negalima leisti į kraujagysles ar į odą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš vartojimą švelniai supurtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/577/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTO IR 1 DOZĖS FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Foclivia injekcija

Pandeminė vakcina nuo gripo (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

i.m. injekcija į deltinį raumenį

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojant atsargiai supurtyti.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė (0,5 ml)

6. KITA

Seqirus S.r.l. - Italija

Laikyti šaldytuve.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ETIKETĖ ANT 10 DOZIŲ FLAKONO****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Foclivia injekcija

Pandeminė vakcina nuo gripo (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

i.m. injekcija į deltinį raumenį

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojant atsargiai supurtyti.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml flakone yra 10 dozių (0,5 ml/dozei)

6. KITA

Seqirus S.r.l. - Italija

Laikyti šaldytuve.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Foclivia injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

Pandeminė vakcina nuo gripo (H5N1) (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami leisti šią vakciną, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją ar slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Foclivia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Foclivia
3. Kaip vartoti Foclivia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Foclivia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Foclivia ir kam jis vartojamas

Foclivia – tai vakcina, kuri skiriama vartoti pandeminio gripo profilaktikai, kai yra oficiali patvirtinta pandemija.

Pandeminis gripas – tai gripo, pasireiškiančio tam tikrais intervalais, kurie svyruoja nuo mažiau nei 10 metų iki kelių dešimtmečių, rūšis. Jis sparčiai plinta visame pasaulyje. Pandeminio gripo simptomai yra panašūs į paprasto gripo simptomus, tačiau gali būti kur kas sunkesni.

Vakcina skirta vartoti H5N1 tipo viruso sukeliama gripo profilaktikai.

Kai asmeniui suleidžiama vakcina, natūrali organizmo gynybinė sistema (imuninė sistema) užtikrina organizmo apsaugą (gamina antikūnus) nuo ligos. Nė viena sudedamoji vakcinos dalis negali sukelti gripo.

Kaip ir vartojant visas vakcinas, vartojant Foclivia neužtikrinama visiška visų skiepytų žmonių apsauga.

2. Kas žinotina prieš vartojant Foclivia

Foclivia vartoti draudžiama:

- jeigu praeityje yra buvusi sunki alerginė reakcija (t. y. gyvybei pavojinga) bet kuriai Foclivia sudėtyje esančiai medžiagai,
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) gripo vakcinoms arba bet kuriai Foclivia sudėtyje esančiai medžiagai,
- jeigu yra alergija kiaušiniams, vištienos baltymams, ovalbuminui,
- jeigu yra alergija kanamicino sulfatui ir neomicino sulfatui (antibiotikams), formaldehidui, hidrokortizonui, cetiltrimetilamonio bromidui (CTAB).
 - Alerginės reakcijos požymiai gali būti niežintis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas.
 - Tačiau pandemijos atveju Jums vis tiek turi būti skiriama vakcina. Ji turi būti skiriama, tik jei Jums pasireiškus alerginei reakcijai bus galimybė gydyti nedelsiant.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodami šią vakciną pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja:

- jei karščiujate,
- jei sergate bet kokia liga ar infekcija,
- jei Jums vykdomas bet koks imunosupresinis gydymas, pvz., vartojate kortikosteroidus ar Jums vykdoma chemoterapija dėl vėžio, arba Jums pasireiškia būklių, dėl kurių turite polinkį sirgti infekcinėmis ligomis (imunodeficitinės būklės).

Jei Jums pasireiškia kraujavimo sutrikimų ar greitai atsiranda mėlynių, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Gydytojas privalo Jus informuoti apie galimus traukulius, ypač jei anksčiau esate sirgę epilepsija.

Po injekcijos adata ar netgi prieš ją galite nualpti. Todėl jei anksčiau po injekcijos ar prieš ją esate nualpę, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Foclivia negali visiškai apsaugoti visų paskiepytų žmonių, ypač senyvo amžiaus tiriamųjų ir žmonių, kurių nusilpusi imuninė sistema, pvz., pacientų, kurie serga ŽIV arba ilgalaikę pagrindinę ligą, pvz., diabetu, plaučių liga arba širdies sutrikimais. Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų imuninė sistema yra silpna arba sergate ilgalaikę pagrindinę ligą.

Esant bet kuriam iš šių atvejų, PASAKYKITE GYDYTOJUI ARBA SLAUGYTOJAI, nes vakcinacija gali būti nerekomenduojama arba gali reikėti ją atlikti vėliau.

Kiti vaistai ir Foclivia

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri ar jeigu neseniai buvote vakcinuotas kita vakcina, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Foclivia galima skirti kartu su neadjuvantinėmis sezoninėmis vakcinomis nuo gripo vienu metu. Informacijos apie Foclivia skyrimą su vakcinomis ne nuo gripo nėra. Jei Foclivia būtina skirti su kitomis vakcinomis, vakcinos turi būti suleidžiamos į skirtingas galūnes. Tokiais atvejais turėtumėte žinoti, kad nepageidaujamas poveikis gali būti stipresnis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja. Prieš skirdamas vakciną gydytojas turi įvertinti naudos ir galimos rizikos santykį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tam tikras šalutinis poveikis, nurodytas 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“, gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir naudoti prietaisus ar valdyti mechanizmus.

Foclivia sudėtyje yra natrio ir kalio

Foclivia sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) ir mažiau kaip 1 mmol kalio (39 mg) vienoje dozėje, t.y. jie beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Foclivia

Jūsų gydytojas ar slaugytoja suleis vakciną laikydamiesi oficialių rekomendacijų.

Vakcinos dozė (0,5 ml) bus suleista į žastą (deltinį raumenį) arba viršutinę šlaunies dalį, priklausomai nuo raumenų masės.

Antra vakcinos dozė turi būti vartojama praėjus mažiausiai 3 savaitėms.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję toliau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos arba gultis į ligoninę:

- pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys, silpnas bei greitas pulsas ir odos bėrimas, kurie yra anafilaksinės reakcijos (labai sunkios alerginės reakcijos) simptomai

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė su Foclivia atliekamų klinikinių tyrimų metu.

Lengvas šalutinis poveikis

Labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų)

- Skausmas / jautrumas injekcijos vietoje
- Odos injekcijos vietoje sukiutėjimas
- Paraudimas injekcijos vietoje
- Patinimas injekcijos vietoje
- Kraujosruvos injekcijos vietoje*
- Raumenų skausmas
- Galvos skausmas
- Nuovargis
- Bendras negalavimo jausmas
- Drebulys
- Prakaitavimas*
- Pykinimas*
- Pakitę mitybos įpročiai**
- Viduriavimas
- Vėmimas
- Prakaitavimas ir neįprastas prakaitavimas**
- Mieguitumas**
- Dirglumas**
- Neįprastas verkimas**
- Karščiavimas***

** Nustatytas kaip dažnas suaugusiesiems ir senyvo amžiaus žmonėms*

*** Nustatytas tik kūdikiams ir 6-35 mėnesių vaikams*

**** Nustatytas kaip labai dažnas tik nuo 6 mėnesių iki 8 metų vaikams. Nustatytas kaip dažnas 9-60 metų paaugliams bei suaugusiesiems ir kaip nedažnas senyvo amžiaus žmonėms (vyresniems kaip 61 metų)*

Dažnas (pasireiškia 1–10 iš 100 vartotojų)

- Sąnarių skausmas
- Kraujavimas injekcijos vietoje
- Apetito praradimas

Nedažnas (pasireiškia 1-10 iš 1 000 vartotojų)

- Dilgėlinė

Toks šalutinis poveikis paprastai yra lengvas ir išnyksta per 3 dienas be gydymo. Jei jis neišnyksta, PASITARKITE SU GYDYTOJU.

Nepageidaujamas poveikis pacientams, sergantiems ilgalaikė pagrindine liga, pvz., diabetu, plaučių liga arba širdies veiklos sutrikimais ir Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi (nusilpęs imunitetas), pvz., ŽIV sergantiems pacientams

Šioje populiacijoje labai dažnai nustatytas pykinimas, sąnarių maudimas, viduriavimas ir apetito praradimas. Taip pat dažnai nustatytas vėmimas.

Kitas retas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs po įprastos injekcijos

Toliau nurodytas papildomas šalutinis poveikis pasireiškė praėjus kelioms dienoms arba savaitėms po vakcinacijos kita vakcina, pavadinimu Focetria H1N1v, kuri yra panaši į Foclivia ir su tuo pačiu adjuvantu. Vartojant Foclivia, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

- Generalizuotos odos reakcijos, įskaitant
 - Niežėjimą
 - Išbėrimą arba odos ir gleivinės tinimą
 - Angioneurozinę edemą (nenormalų odos tinimą, paprastai aplink akis, lūpas, liežuvį, plaštakas arba pėdas, dėl alerginės reakcijos)
- Virškinimo trakto sutrikimai, pavyzdžiui
 - Pilvo skausmas
- Svaigulys, mieguistumas
- Nervų sistemos sutrikimai, pavyzdžiui
 - Aštrus veriantis arba pulsuojančias skausmas išilgai vieno ar daugiau nervų
 - Dilgčiojimas
 - Priepuoliai
 - Neuritas (nervų uždegimas)
 - Sinkopė arba presinkopė (alpimas arba alpimo pojūtis)
- Limfmazgių pabrinkimas, smarkus širdies plakimas (nereguliarus arba stiprus širdies plakimas), tachikardija (greitesnis už normalų širdies plakimas), silpnumas, skausmas galūnėse, kosulys ir astenija (neįprastas silpnumas).
- Alerginės reakcijos su galimu dusuliu, švokštimu, gerklės tinimu arba, progresuojančios iki pavojingo kraujo spaudimo sumažėjimo, kuris negydomas gali sukelti šoką. Gydytojai žino apie tokią galimybę ir tokiais atvejais turi neatidėliotinos medicininės pagalbos priemones.

Be to, toliau išvardyti nepageidaujami reiškiniai pasireiškė praėjus kelioms dienoms arba savaitėms po vakcinacijos kasmet skiriamomis adjuvantinėmis ir neadjuvantinėmis vakcinomis nuo sezoninio gripo. Toks nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti vartojant Foclivia.

- Mažas trombocitų kiekis, todėl galimas kraujavimas arba kraujosruvos.
- Vaskulitas (kraujagyslių uždegimas, kuris gali sukelti išbėrimus odoje, sąnarių skausmus ir inkstų sutrikimus).
- Daugiaformė raudonė (alerginės odos reakcijos rūšis, kuri pasireiškia dėl medikamentų, infekcijų arba susirgimo).
- Tokie neurologiniai sutrikimai kaip encefalomyelitas (centrinės nervų sistemos uždegimas) ir paralyžiaus rūšis, žinoma kaip *Guillain-Barré* sindromas.
- Patinimas, skausmas ir paraudimas injekcijos vietoje, apimantis daugiau kaip 10 cm ir trunkantis ilgiau kaip savaitę (į celiulitą panaši reakcija injekcijos vietoje).
- Platus patinimas injekcijos į galūnę vietoje, trunkantis ilgiau kaip savaitę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Foclivia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Jeigu vakcina buvo užšaldyta, išmeskite ją. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Foclivia sudėtis

- Veiklioji medžiaga:

Veikliosios vakcinos medžiagos – tai išgryninti viruso baltymai, vadinami hemagliutininu ir neuraminidaze. Tai izoliuotų virusų, auginamų apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų ir inaktyvuojamų formaldehidu, paviršiaus dalelės. Virusų baltymai ruošiami iš to gripo viruso padermės, kuri atitinka Pasaulio sveikatos organizacijos rekomendacijas ir ES sprendimą, nurodytą oficialiame pranešime dėl pandeminės situacijos.

Vienoje vakcinos dozėje (0,5 ml) yra mažiausiai 7,5 mikrogramai hemagliutinino iš šios rekomenduotos viruso padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvantas:

Vakcinoje yra „adjuvantas“ (junginys, kuriame yra skvaleno), kad būtų stimuliuotas geresnis atsakas. Adjuvanto sudėtyje taip pat yra polisorbato 80 ir sorbitano trioleato citrato buferyje (natrio citratas, citrinų rūgštis).

- Pagalbinės medžiagos:

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, kalio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, kalcio chloridas dihidratas ir injekcinis vanduo.

Foclivia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Foclivia yra pieno baltumo skystis.

Tiekiamas injekcijai paruoštuose švirkštuose, kuriuose yra viena vakcinos dozė (0,5 ml), dėžutėje, kurioje yra 1 arba 10 švirkštų su adata arba be jos.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Gamintojas

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/MM}.

Foclivia registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl mokslinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vakcinės leidimo instrukcija:

Vakcinės jokių būdu negalima suleisti į kraujagyslę arba į odą. Duomenų apie Foclivia suleidimą po oda nėra.

Naudodami užpildytą švirkštą be adatos, kuriame įtaisyta *Luer Lock* sistema, nuimkite galiuko dangtelį atsukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Nuėmę galiuko dangtelį, pritvirtinkite adatą prie švirkšto sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę, kol užsifiksuos. Kai adata užsifiksuos, nuimkite apsauginį adatos gaubtelį ir suleiskite vakciną.

Paruoštas injekcijai švirkštas, kuriame yra viena 0,5 ml dozė injekcijai atlikti.

Prieš vartojimą švelniai supurtykite. Supurčius Foclivia įprastai atrodo, kaip pieno baltumo suspensija.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Foclivia injekcinė suspensija

Pandeminė vakcina nuo gripo (H5N1) (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami leisti šią vakciną, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją ar slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Foclivia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Foclivia
3. Kaip vartoti Foclivia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Foclivia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Foclivia ir kam jis vartojamas

Foclivia – tai vakcina, kuri skiriama vartoti pandeminio gripo profilaktikai, kai yra oficiali patvirtinta pandemija.

Pandeminis gripas – tai gripo, pasireiškiančio tam tikrais intervalais, kurie svyruoja nuo mažiau nei 10 metų iki kelių dešimtmečių, rūšis. Jis sparčiai plinta visame pasaulyje. Pandeminio gripo simptomai yra panašūs į paprasto gripo simptomus, tačiau gali būti kur kas sunkesni.

Vakcina skirta vartoti H5N1 tipo viruso sukeliama gripo profilaktikai.

Kai asmeniui suleidžiama vakcina, natūrali organizmo gynybinė sistema (imuninė sistema) užtikrina organizmo apsaugą (gamina antikūnus) nuo ligos. Nė viena sudedamoji vakcinos dalis negali sukelti gripo.

Kaip ir vartojant visas vakcinas, vartojant Foclivia neužtikrinama visiška visų skiepytų žmonių apsauga.

2. Kas žinotina prieš vartojant Foclivia

Foclivia vartoti draudžiama:

- jeigu praeityje yra buvusi sunki alerginė reakcija (t. y. gyvybei pavojinga) bet kuriai Foclivia sudėtyje esančiai medžiagai,
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) gripo vakcinoms arba bet kuriai Foclivia sudėtinei medžiagai,
- jeigu yra alergija kiaušiniams, vištienos baltymams, ovalbuminui,
- jeigu yra alergija kanamicino sulfatui ir neomicino sulfatui (antibiotikams), formaldehidui, hidrokortizonui, cetiltrimetilamonio bromidui (CTAB).
 - Alerginės reakcijos požymiai gali būti niežintis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas.
 - Tačiau pandemijos atveju Jums vis tiek turi būti skiriama vakcina. Ji turi būti skiriama, tik jei Jums pasireiškus alerginei reakcijai bus galimybė gydyti nedelsiant.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodami šią vakciną pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja:

- jei karščiujate,
- jei sergate bet kokia liga ar infekcija,
- jei Jums vykdomas bet koks imunosupresinis gydymas, pvz., vartojate kortikosteroidus ar Jums vykdoma chemoterapija dėl vėžio, arba Jums pasireiškia būklių, dėl kurių turite polinkį sirgti infekcinėmis ligomis (imunodeficitinės būklės).

Jei Jums pasireiškia kraujavimo sutrikimų ar greitai atsiranda mėlynių, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Gydytojas privalo Jus informuoti apie galimus traukulius, ypač jei anksčiau esate sirgę epilepsija.

Po injekcijos adata ar netgi prieš ją galite nualpti. Todėl jei anksčiau po injekcijos ar prieš ją esate nualpę, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Foclivia negali visiškai apsaugoti visų paskiepytų žmonių, ypač senyvo amžiaus tiriamųjų ir žmonių, kurių nusilpusi imuninė sistema, pvz., pacientų, kurie serga ŽIV arba ilgalaikė pagrindinė liga, pvz., diabetu, plaučių liga arba širdies sutrikimais. Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų imuninė sistema yra silpna arba sergate ilgalaikė pagrindinė liga.

Esant bet kuriam iš šių atvejų, **PASAKYKITE GYDYTOJUI ARBA SLAUGYTOJAI**, nes vakcinacija gali būti nerekomenduojama arba gali reikėti ją atlikti vėliau.

Kiti vaistai ir Foclivia

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri ar jeigu neseniai buvote vakcinuotas kita vakcina, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Foclivia galima skirti kartu su neadjuvantinėmis sezoninėmis vakcinomis nuo gripo vienu metu. Informacijos apie Foclivia skyrimą su vakcinomis ne nuo gripo nėra. Jei Foclivia būtina skirti su kitomis vakcinomis, vakcinos turi būti suleidžiamos į skirtingas galūnes. Tokiais atvejais turėtumėte žinoti, kad nepageidaujamas poveikis gali būti stipresnis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja. Prieš skirdamas vakciną gydytojas turi įvertinti naudos ir galimos rizikos santykį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tam tikras šalutinis poveikis, nurodytas 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“, gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir naudoti prietaisus ar valdyti mechanizmus.

Foclivia sudėtyje yra natrio ir kalio

Foclivia sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) ir mažiau kaip 1 mmol kalio (39 mg) vienoje dozėje, t.y. jie beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Foclivia

Jūsų gydytojas ar slaugytoja suleis vakciną laikydamiesi oficialių rekomendacijų.

Vakcinos dozė (0,5 ml) bus suleista į žastą (deltinį raumenį) arba viršutinę šlaunies dalį, priklausomai nuo raumenų masės.

Antra vakcinos dozė turi būti vartojama praėjus mažiausiai 3 savaitėms.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję toliau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos arba gultis į ligoninę:

- pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys, silpnas bei greitas pulsas ir odos bėrimas, kurie yra anafilaksinės reakcijos (labai sunkios alerginės reakcijos) simptomai

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė su Foclivia atliekamų klinikinių tyrimų metu.

Lengvas šalutinis poveikis

Labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų)

- Skausmas / jautrumas injekcijos vietoje
- Odos injekcijos vietoje sukietėjimas
- Paraudimas injekcijos vietoje
- Patinimas injekcijos vietoje
- Kraujosruvos injekcijos vietoje*
- Raumenų skausmas
- Galvos skausmas
- Nuovargis
- Bendras negalavimo jausmas
- Drebulys
- Prakaitavimas*
- Pykinimas*
- Pakitę mitybos įpročiai**
- Viduriavimas
- Vėmimas
- Prakaitavimas ir neįprastas prakaitavimas**
- Mieguitumas**
- Dirglumas**
- Neįprastas verkimas**
- Karščiavimas***

** Nustatytas kaip dažnas suaugusiesiems ir senyvo amžiaus žmonėms*

*** Nustatytas tik kūdikiams ir 6-35 mėnesių vaikams*

****Nustatytas kaip labai dažnas tik nuo 6 mėnesių iki 8 metų vaikams. Nustatytas kaip dažnas 9-60 metų paaugliams bei suaugusiesiems ir kaip nedažnas senyvo amžiaus žmonėms (vyresniems kaip 61 metų)*

Dažnas (pasireiškia 1–10 iš 100 vartotojų)

- Sąnarių skausmas
- Kraujavimas injekcijos vietoje
- Apetito praradimas

Nedažnas (pasireiškia 1–10 iš 1 000 vartotojų)

- Dilgėlinė

Toks šalutinis poveikis paprastai yra lengvas ir išnyksta per 3 dienas be gydymo.

Jei jis neišnyksta, PASITARKITE SU GYDYTOJU.

Nepageidaujamas poveikis pacientams, sergantiems ilgalaikė pagrindine liga, pvz., diabetu, plaučių liga arba širdies veiklos sutrikimais ir Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi (nusilpęs imunitetas), pvz., ŽIV sergantiems pacientams

Šioje populiacijoje labai dažnai nustatytas pykinimas, sąnarių maudimas, viduriavimas ir apetito praradimas. Taip pat dažnai nustatytas vėmimas.

Kitas retas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs po įprastos injekcijos

Toliau nurodytas papildomas šalutinis poveikis pasireiškė praėjus kelioms dienoms arba savaitėms po vakcinacijos kita vakcina, pavadinimu Focetria H1N1v, kuri yra panaši į Foclivia ir su tuo pačiu adjuvantu. Vartojant Foclivia, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

- Generalizuotos odos reakcijos, įskaitant
 - Niežėjimą
 - Išbėrimą arba odos ir gleivinės tinimą
 - Angioneurozinę edemą (nenormalų odos tinimą, paprastai aplink akis, lūpas, liežuvį, plaštakas arba pėdas, dėl alerginės reakcijos)
- Virškinimo trakto sutrikimai, pavyzdžiui
 - Pilvo skausmas
- Svaigulys, mieguistumas
- Nervų sistemos sutrikimai, pavyzdžiui
 - Aštrus veriantis arba pulsuojantis skausmas išilgai vieno ar daugiau nervų
 - Dilgčiojimas
 - Priepuoliai
 - Neuritas (nervų uždegimas)
 - Sinkopė arba presinkopė (alpimas arba alpimo pojūtis)
- Limfmazgių pabrinkimas, smarkus širdies plakimas (nereguliarus arba stiprus širdies plakimas), tachikardija (greitesnis už normalų širdies plakimas), silpnumas, skausmas galūnėse, kosulys ir astenija (neįprastas silpnumas).
- Alerginės reakcijos su galimu dusuliu, švokštimu, gerklės tinimu arba, progresuojančios iki pavojingo kraujo spaudimo sumažėjimo, kuris negydomas gali sukelti šoką. Gydytojai žino apie tokią galimybę ir tokiais atvejais turi neatidėliotinos medicininės pagalbos priemones.

Be to, toliau išvardyti nepageidaujami reiškiniai pasireiškė praėjus kelioms dienoms arba savaitėms po vakcinacijos kasmet skiriamomis adjuvantinėmis ir neadjuvantinėmis vakcinomis nuo sezoninio gripo. Toks nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti vartojant Foclivia.

- Mažas trombocitų kiekis, todėl galimas kraujavimas arba kraujosruvos.
- Vaskulitas (kraujagyslių uždegimas, kuris gali sukelti išbėrimus odoje, sąnarių skausmus ir inkstų sutrikimus).
- Daugiaformė raudonė (alerginės odos reakcijos rūšis, kuri pasireiškia dėl medikamentų, infekcijų arba susirgimo).
- Tokie neurologiniai sutrikimai kaip encefalomyelitas (centrinės nervų sistemos uždegimas) ir paralyžiaus rūšis, žinoma kaip *Guillain-Barré* sindromas.
- Patinimas, skausmas ir paraudimas injekcijos vietoje, apimantis daugiau kaip 10 cm ir trunkantis ilgiau kaip savaitę (į celiulitą panaši reakcija injekcijos vietoje).
- Platus patinimas injekcijos į galūnę vietoje, trunkantis ilgiau kaip savaitę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Foclivia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Jeigu vakcina buvo užšaldyta, išmeskite ją. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Foclivia sudėtis

- Veiklioji medžiaga:

Veikliosios vakcinos medžiagos – tai išgryninti viruso baltymai, vadinami hemagliutininu ir neuraminidaze. Tai izoliuotų virusų, auginamų apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų ir inaktyvuojamų formaldehidu, paviršiaus dalelės. Virusų baltymai ruošiami iš to gripo viruso padermės, kuri atitinka Pasaulio sveikatos organizacijos rekomendacijas ir ES sprendimą, nurodytą oficialiame pranešime dėl pandeminės situacijos.

Vienoje vakcinos dozėje (0,5 ml) yra mažiausiai 7,5 mikrogramai hemagliutinino iš šios rekomenduotos viruso padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvantas:

Vakcinoje yra „adjuvantas“ (junginys, kuriame yra skvaleno), kad būtų stimuliuotas geresnis atsakas. Adjuvanto sudėtyje taip pat yra polisorbato 80 ir sorbitano trioleato citrato buferio (natrio citratas, citrinų rūgštis).

- Pagalbinės medžiagos:

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, kalio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, kalcio chloridas dihidratas ir injekcinis vanduo.

Foclivia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Foclivia yra pieno baltumo skystis.

Tiekiamas flakone, kuriame yra viena injekcijos dozė (0,5 ml).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Gamintojas

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/MM}.

Foclivia registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl mokslinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vienadozis flakonas: 1 flakonas, kuriame yra viena dozė injekcijai atlikti (0,5 ml).

Vakcinės leidimo instrukcija:

Vakcinės jokių būdu negalima suleisti į kraujagyslę arba į odą. Duomenų apie Foclivia suleidimą po oda nėra.

Prieš vartojimą švelniai supurtykite. Supurčius Foclivia įprastai atrodo, kaip pieno baltumo suspensija.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Foclivia injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje

Pandeminė vakcina nuo gripo (H5N1) (iš paviršinių antigenų, inaktyvuota, su adjuvantu)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami leisti šią vakciną, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją ar slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Foclivia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Foclivia
3. Kaip vartoti Foclivia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Foclivia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Foclivia ir kam jis vartojamas

Foclivia – tai vakcina, kuri skiriama vartoti pandeminio gripo profilaktikai, kai yra oficiali patvirtinta pandemija.

Pandeminis gripas – tai gripo, pasireiškiančio tam tikrais intervalais, kurie svyruoja nuo mažiau nei 10 metų iki kelių dešimtmečių, rūšis. Jis sparčiai plinta visame pasaulyje. Pandeminio gripo simptomai yra panašūs į paprasto gripo simptomus, tačiau gali būti kur kas sunkesni.

Vakcina skirta vartoti H5N1 tipo viruso sukeliama gripo profilaktikai.

Kai asmeniui suleidžiama vakcina, natūrali organizmo gynybinė sistema (imuninė sistema) užtikrina organizmo apsaugą (gamina antikūnus) nuo ligos. Nė viena sudedamoji vakcinos dalis negali sukelti gripo.

Kaip ir vartojant visas vakcinas, vartojant Foclivia neužtikrinama visiška visų skiepytų žmonių apsauga.

2. Kas žinotina prieš vartojant Foclivia

Foclivia vartoti draudžiama:

- jeigu praeityje yra buvusi sunki alerginė reakcija (t. y. gyvybei pavojinga) bet kuriai Foclivia sudėtyje esančiai medžiagai,
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) gripo vakcinoms arba bet kuriai Foclivia sudėtinei medžiagai,
- jeigu yra alergija kiaušiniams, vištienos baltymams, ovalbuminui,
- jeigu yra alergija kanamicino sulfatui ir neomicino sulfatui (antibiotikams), formaldehidui, hidrokortizonui, cetiltrimetilamonio bromidui (CTAB).
 - Alerginės reakcijos požymiai gali būti niežintis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas.
 - Tačiau pandemijos atveju Jums vis tiek turi būti skiriama vakcina. Ji turi būti skiriama, tik jei Jums pasireiškus alerginei reakcijai bus galimybė gydyti nedelsiant.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodami šią vakciną pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja:

- jei karščiujate,
- jei sergate bet kokia liga ar infekcija,
- jei Jums vykdomas bet koks imunosupresinis gydymas, pvz., vartojate kortikosteroidus ar Jums vykdoma chemoterapija dėl vėžio, arba Jums pasireiškia būklių, dėl kurių turite polinkį sirgti infekcinėmis ligomis (imunodeficitinės būklės).

Jei Jums pasireiškia kraujavimo sutrikimų ar greitai atsiranda mėlynių, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Gydytojas privalo Jus informuoti apie galimus traukulius, ypač jei anksčiau esate sirgę epilepsija.

Po injekcijos adata ar netgi prieš ją galite nualpti. Todėl jei anksčiau po injekcijos ar prieš ją esate nualpę, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Foclivia negali visiškai apsaugoti visų paskiepytų žmonių, ypač senyvo amžiaus tiriamųjų ir žmonių, kurių nusilpusi imuninė sistema, pvz., pacientų, kurie serga ŽIV arba ilgalaikę pagrindinę ligą, pvz., diabetu, plaučių liga arba širdies sutrikimais. Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų imuninė sistema yra silpna arba sergate ilgalaikę pagrindinę ligą.

Esant bet kuriam iš šių atvejų, **PASAKYKITE GYDYTOJUI ARBA SLAUGYTOJAI**, nes vakcinacija gali būti nerekomenduojama arba gali reikėti ją atlikti vėliau.

Kiti vaistai ir Foclivia

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri ar jeigu neseniai buvote vakcinuotas kita vakcina, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Foclivia galima skirti kartu su neadjuvantinėmis sezoninėmis vakcinomis nuo gripo vienu metu. Informacijos apie Foclivia skyrimą su vakcinomis ne nuo gripo nėra. Jei Foclivia būtina skirti su kitomis vakcinomis, vakcinos turi būti suleidžiamos į skirtingas galūnes. Tokiais atvejais turėtumėte žinoti, kad nepageidaujamas poveikis gali būti stipresnis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja. Prieš skirdamas vakciną gydytojas turi įvertinti naudos ir galimos rizikos santykį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tam tikras šalutinis poveikis, nurodytas 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“, gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir naudoti prietaisus ar valdyti mechanizmus.

Foclivia sudėtyje yra tiomersalio

Foclivia sudėtyje yra konservanto tiomersalio, todėl gali pasireikšti alerginė reakcija. Jei esate alergiški, pasakykite gydytojui.

Foclivia sudėtyje yra natrio ir kalio

Foclivia sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) ir mažiau kaip 1 mmol kalio (39 mg) vienoje dozėje, t.y. jie beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Foclivia

Jūsų gydytojas ar slaugytoja suleis vakciną laikydamiesi oficialių rekomendacijų.

Vakcinos dozė (0,5 ml) bus suleista į žastą (deltinį raumenį) arba viršutinę šlaunies dalį, priklausomai nuo raumenų masės.

Antra vakcinos dozė turi būti vartojama praėjus mažiausiai 3 savaitėms.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję toliau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos arba gultis į ligoninę:

- pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys, silpnas bei greitas pulsas ir odos bėrimas, kurie yra anafilaksinės reakcijos (labai sunkios alerginės reakcijos) simptomai

Toliau išvardyti nepageidaujami reiškiniai pasireiškė su Foclivia atliekamų klinikinių tyrimų metu.

Lengvas šalutinis poveikis

Labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų)

- Skausmas / jautrumas injekcijos vietoje
- Odos injekcijos vietoje sukiutėjimas
- Paraudimas injekcijos vietoje
- Patinimas injekcijos vietoje
- Kraujosruvys injekcijos vietoje*
- Raumenų skausmas
- Galvos skausmas
- Nuovargis
- Bendras negalavimo jausmas
- Drebulys
- Prakaitavimas*
- Pykinimas*
- Pakitę mitybos įpročiai**
- Viduriavimas
- Vėmimas
- Prakaitavimas ir neįprastas prakaitavimas**
- Miegoistumas**
- Dirglumas**
- Neįprastas verkimas**
- Karščiavimas***

** Nustatytas kaip dažnas suaugusiems ir senyvo amžiaus žmonėms*

*** Nustatytas tik kūdikiams ir 6-35 mėnesių vaikams*

****Nustatytas kaip labai dažnas tik nuo 6 mėnesių iki 8 metų vaikams. Nustatytas kaip dažnas 9-60 metų paaugliams bei suaugusiems ir kaip nedažnas senyvo amžiaus žmonėms (vyresniems kaip 61 metų)*

Dažnas (pasireiškia 1–10 iš 100 vartotojų)

- Sąnarių skausmas
- Kraujavimas injekcijos vietoje
- Apetito praradimas

Nedažnas (pasireiškia 1-10 iš 1 000 vartotojų)

- Dilgėlinė

Toks šalutinis poveikis paprastai yra lengvas ir išnyksta per 3 dienas be gydymo. Jei jis neišnyksta, PASITARKITE SU GYDYTOJU.

Nepageidaujamas poveikis pacientams, sergantiems ilgalaikę pagrindinę ligą, pvz., diabetu, plaučių liga arba širdies veiklos sutrikimais ir Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi (nusilpęs imunitetas), pvz., ŽIV sergantiems pacientams

Šioje populiacijoje labai dažnai nustatytas pykinimas, sąnarių maudimas, viduriavimas ir apetito praradimas. Taip pat dažnai nustatytas vėmimas.

Kitas retas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs po įprastos injekcijos

Toliau nurodytas papildomas šalutinis poveikis pasireiškė praėjus kelioms dienoms arba savaitėms po vakcinacijos kita vakcina, pavadinimu Focetria H1N1v, kuri yra panaši į Foclivia ir su tuo pačiu adjuvantu. Vartojant Foclivia, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

- Generalizuotos odos reakcijos, įskaitant
 - Niežėjimą
 - Išbėrimą arba odos ir gleivinės tinimą
 - Angioneurozinę edemą (nenormalų odos tinimą, paprastai aplink akis, lūpas, liežuvį, plaštakas arba pėdas, dėl alerginės reakcijos)
- Virškinimo trakto sutrikimai, pavyzdžiui
 - Pilvo skausmas
- Svaigulys, mieguistumas
- Nervų sistemos sutrikimai, pavyzdžiui
 - Aštrus veriantis arba pulsuojantis skausmas išilgai vieno ar daugiau nervų
 - Dilgčiojimas
 - Priepuoliai
 - Neuritas (nervų uždegimas)
 - Sinkopė arba presinkopė (alpinimas arba alpimo pojūtis)
- Limfmazgių pabrinkimas, smarkus širdies plakimas (nereguliarus arba stiprus širdies plakimas), tachikardija (greitesnis už normalų širdies plakimas), silpnumas, skausmas galūnėse, kosulys ir astenija (neįprastas silpnumas).
- Alerginės reakcijos su galimu dusuliu, švokštimu, gerklės tinimu arba, progresuojančios iki pavojingo kraujo spaudimo sumažėjimo, kuris negydomas gali sukelti šoką. Gydytojai žino apie tokią galimybę ir tokiais atvejais turi neatidėliotinos medicininės pagalbos priemones.

Be to, toliau išvardyti nepageidaujami reiškiniai pasireiškė praėjus kelioms dienoms arba savaitėms po vakcinacijos kasmet skiriamomis adjuvantinėmis ir neadjuvantinėmis vakcinomis nuo sezoninio gripo. Toks nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti vartojant Foclivia.

- Mažas trombocitų kiekis, todėl galimas kraujavimas arba kraujosruvos.
- Vaskulitas (kraujagyslių uždegimas, kuris gali sukelti išbėrimus odoje, sąnarių skausmus ir inkstų sutrikimus).
- Daugiaformė raudonė (alerginės odos reakcijos rūšis, kuri pasireiškia dėl medikamentų, infekcijų arba susirgimo).
- Tokie neurologiniai sutrikimai kaip encefalomyelitas (centrinės nervų sistemos uždegimas) ir paralyžiaus rūšis, žinoma kaip *Guillain-Barré* sindromas.
- Patinimas, skausmas ir paraudimas injekcijos vietoje, apimantis daugiau kaip 10 cm ir trunkantis ilgiau kaip savaitę (į celiulitą panaši reakcija injekcijos vietoje).
- Platus patinimas injekcijos į galūnę vietoje, trunkantis ilgiau kaip savaitę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta**

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Foclivia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Jeigu vakcina buvo užšaldyta, išmeskite ją. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Foclivia sudėtis

- Veiklioji medžiaga:

Veikliosios vakcinos medžiagos – tai išgryninti viruso baltymai, vadinami hemagliutininu ir neuraminidaze. Tai izoliuotų virusų, auginamų apvaisintuose kiaušiniuose iš sveikų vištų pulkų ir inaktyvuojamų formaldehidu, paviršiaus dalelės. Virusų baltymai ruošiami iš to gripo viruso padermės, kuri atitinka Pasaulio sveikatos organizacijos rekomendacijas ir ES sprendimą, nurodytą oficialiame pranešime dėl pandeminės situacijos.

Vienoje vakcinos dozėje (0,5 ml) yra mažiausiai 7,5 mikrogramai hemagliutinino iš šios rekomenduotos viruso padermės:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvantas:

Vakcinoje yra „adjuvantas“ (junginys, kuriame yra skvaleno), kad būtų stimuliuotas geresnis atsakas. Adjuvanto sudėtyje taip pat yra polisorbato 80 ir sorbitano trioleato citrato buferyje (natrio citratas, citrinų rūgštis).

- Pagalbinės medžiagos:

Pagalbinės medžiagos yra tiomersalis, natrio chloridas, kalio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, kalcio chloridas dihidratas ir injekcinis vanduo.

Foclivia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Foclivia yra pieno baltumo skystis.

Tiekiamas flakone, kuriame yra 10 injekcijų dozių (po 0,5 ml).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italija

Gamintojas

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheувelweg 28
1105BJ Amsterdam
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/MM}.

Foclivia registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl mokslinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Daugiadozis flakonas: flakone yra 10 dozių (viena dozė – 0,5 ml), skirtų injekcijoms atlikti.

Vakcinės leidimo instrukcija:

Vakcinės jokių būdu negalima suleisti į kraujagyslę arba į odą. Duomenų apie Foclivia suleidimą po oda nėra.

Kiekvieną kartą į švirkštą įtraukdami vakcinės dozę (0,5 ml), švelniai supurtykite daugiadozį flakoną. Supurčius Foclivia įprastai atrodo, kaip pieno baltumo suspensija.

Nors preparato Foclivia, tiekiamo daugiadoziuose flakonuose, sudėtyje yra konservantų, kurie slopina mikrobų augimą, už daugiadozio flakono užkrėtimo pavojaus sumažinimą atsakingas vartotojas.

Pirmosios dozės įtraukimo datą ir laiką užrašykite ant flakono etiketės.

Nenaudojamas daugiadozis flakonas turi būti laikomas rekomenduojamomis sąlygomis 2 °C –8 °C temperatūroje. Daugiadozio flakono turinį geriausia suvartoti per 24 valandas įtraukus pirmąją dozę.

Yra duomenų, kad daugiadozių flakonų turinį galima suvartoti ne daugiau nei per 72 valandas įtraukus pirmąją dozę, bet taip ilgai preparato geriau nelaikyti.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.